

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PROF. DR. MED. R.H.G. SCHWINGER

INNERE MEDIZIN II - KARDIOLOGIE

LEVOSIMENDAN BEI PATIENTEN MIT AKUTER HERZINSUFFIZIENZ

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Susanne Prem
aus Weiden i.d. OPf.

2015

AUS DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

PROF. DR. MED. R.H.G. SCHWINGER

INNERE MEDIZIN II - KARDIOLOGIE

LEVOSIMENDAN BEI PATIENTEN MIT AKUTER HERZINSUFFIZIENZ

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Susanne Prem
aus Weiden i.d. OPf.

2015

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Robert H.G. Schwinger
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Christof Schmid
Tag der mündlichen Prüfung:	14. Januar 2016

1	Einleitung.....	6
1.1	Die akute Herzinsuffizienz.....	6
1.1.1	Epidemiologie/Definition nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) 2012.....	6
1.1.2	Pathophysiologie der akuten Herzinsuffizienz	7
1.1.3	Kardiogener Schock.....	8
1.1.4	Einteilung und Differentialdiagnose der akuten Herzinsuffizienz.....	10
1.1.5	Therapie der akuten Herzinsuffizienz.....	17
1.1.5.1	Medikamentöse Therapie	17
1.1.5.2	Nicht-medikamentöse Therapie.....	21
1.2	Levosimendan	27
1.2.1	Wirkmechanismus.....	28
1.2.1.1	Positiv inotrope Wirkung	29
1.2.1.2	Vasodilatatorische Wirkung.....	30
1.2.1.3	Phosphodiesterase-III-hemmende Wirkung	31
1.2.2	Pharmakokinetik und Metabolismus.....	33
1.2.3	Dosisempfehlungen	33
1.2.4	Verträglichkeit und Nebenwirkungen	34
1.2.5	Kombination mit anderen Medikamenten.....	34
1.2.6	Aktuelle Studienlage zu Levosimendan in der Therapie der akuten schweren Herzinsuffizienz aus internistischer Sicht	35
1.3	Fragestellung der Arbeit.....	43
2	Material und Methoden.....	44
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	44
2.2	Anwendung und Dosierung von Levosimendan	45
2.3	Monitoring	46
2.4	Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten nach Risikoprofil und Laborwerten	46
2.5	Nicht-invasiv gemessene hämodynamische Parameter	48
2.6	Invasiv gemessene hämodynamische Parameter.....	49
2.6.1	Swan-Ganz-Katheter	49
2.6.2	Die PICCO-Methode	50
2.6.3	Zentralvenöser Katheter.....	51
2.7	Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP).....	51
2.8	Statistische Auswertung	51

3	Ergebnisse.....	52
3.1	Angaben zum Patientenkollektiv.....	52
3.1.1	Patientencharakteristika und Ätiologie der akuten Herzinsuffizienz....	52
3.1.2	Risikoprofil des Patientenkollektivs	55
3.1.2.1	Patienten mit akutem Myokardinfarkt.....	56
3.1.2.2	Patienten mit akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz	58
3.1.2.3	Patienten mit anderer Genese der akuten Herzinsuffizienz	59
3.1.3	Klinikaufenthalt, Dauer der intensivmedizinischen Versorgung und Zeitraum bis Therapiebeginn mit Levosimendan	61
3.1.4	Baseline-Parameter vor Levosimendangabe.....	62
3.2	Einfluss der Levosimendangabe auf den Verlauf	64
3.2.1	Analyse nicht-invasiv ermittelter hämodynamischer Parameter	64
3.2.1.1	Herzrhythmus und Herzfrequenz.....	64
3.2.1.2	Verlaufsbeurteilung von systolischen Blutdruckwerten und mittlerem arteriellem Druck (MAD)	66
3.2.1.3	Schockindex	69
3.2.1.4	Flüssigkeitshaushalt, Diurese und Dialyseverfahren.....	70
3.2.2	Invasiv gemessene hämodynamische Parameter	71
3.2.2.1	Cardiac Index (CI).....	71
3.2.2.2	Zentralvenöser Druck (ZVD)	72
3.2.3	Laborparameter	73
3.2.3.1	Elektrolyte und Niere	73
3.2.3.2	Sauerstoffträger und feste Blutbestandteile.....	76
3.2.4	Kardial wirksame Medikation und additive Therapie	77
3.2.4.1	Katecholamine.....	77
3.2.4.2	Vasodilatoren	82
3.2.4.3	Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme	83
3.2.5	Mortalität, Mortalitätsursachen und Verbleib.....	85
4	Diskussion	88
4.1	Multifaktorielle Genese des kardiogenen Schocks in einem unselektierten Patientenkollektiv.....	89
4.2	Hämodynamisches Monitoring.....	90
4.3	Effektivität von Levosimendan im Kontext der leitliniengerechten Standardtherapie.....	92
4.3.1	Verhalten hämodynamischer Zielgrößen unter Levosimendanthherapie	95
4.3.2	Verhalten der Katecholamindosen unter Levosimendanthherapie.....	97
4.3.3	Beobachtung unter mechanischer Kreislaufunterstützung mittels intraaortaler Ballongegenpulsation (IABP)	99

4.4	Applikation von Levosimendan in zwei verschiedenen Dosierungsintervallen	100
4.5	Verträglichkeit von Levosimendan in einem schwer kranken Patientenkollektiv	102
4.6	Zeitpunkt der Levosimendanapplikation	103
4.7	Repetitive Gabe bei rezidivierenden Linksherzdekompensationen...	104
5	Zusammenfassung	108
6	Abkürzungsverzeichnis	110
7	Literaturverzeichnis	113
8	Vorabveröffentlichung	
9	Lebenslauf	
10	Danksagung	
11	Eidesstattliche Erklärung	

1 Einleitung

1.1 Die akute Herzinsuffizienz

1.1.1 Epidemiologie/Definition nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) 2012

Die akute Herzinsuffizienz (AHI) stellt weltweit eine der häufigsten Ursachen für Hospitalisierung dar und zeichnet sich durch eine sehr schlechte Langzeitprognose aus [1]. Schätzungen zufolge leiden in den Mitgliedsländern der European Society of Cardiology (ESC) allein 15 Millionen Menschen an einer chronischen Herzinsuffizienz [2], wobei insbesondere die Inzidenz der AHI durch demographische Veränderungen und gleichzeitig verbesserte Überlebenschancen bei akutem Herzinfarkt, Herzklappenerkrankungen, sekundären Kardiomyopathien etc. weiter ansteigen wird [3].

Da die akute Herzinsuffizienz keine eigenständige Krankheitsentität per se, sondern vielmehr ein heterogenes und polyätiologisches Syndrom darstellt, ist neben klinisch-forschender Diagnostik auch das Symptom beeinflussende Vorgehen entscheidend, um therapeutischen Benefit für das Patientenkollektiv zu erreichen. Die ESC-Leitlinien 2012 definierten die AHI als „plötzliches Auftreten oder Veränderung der Zeichen oder Symptome der Herzinsuffizienz, welche eine dringliche Therapie erfordert“ [4].

Dabei wird von sechs Untergruppen ausgegangen, die es zu unterscheiden gilt: I. die akute dekompensierte chronische Herzinsuffizienz, II: die akute Herzinsuffizienz bei Hypertonie/hypertensiver Krise, III: die akute Herzinsuffizienz mit Lungenödem, IV: den kardiogenen Schock, V: das High-Output-Failure und VI: das isolierte Rechtsherzversagen [2]. Alle genannten Funktionseinheiten können sich überlappen oder ineinander übergehen (Abbildung 1.1).

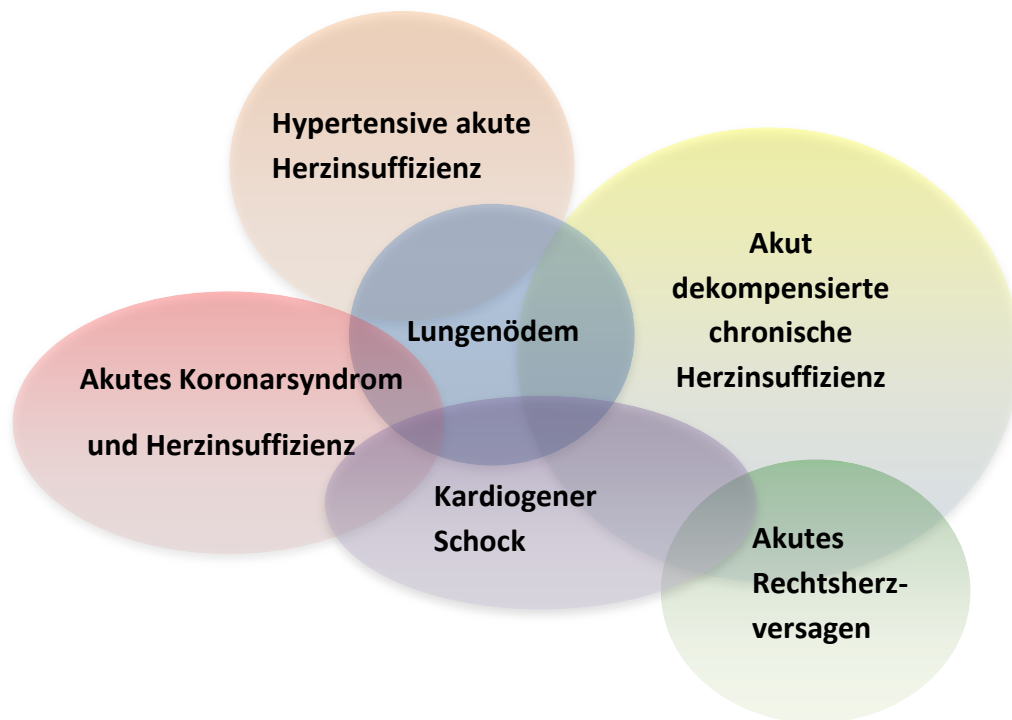


Abbildung 1.1: Klinische Klassifikation der akuten Herzinsuffizienz
(modifiziert nach [2])

1.1.2 Pathophysiologie der akuten Herzinsuffizienz

Häufig wird der pathophysiologische Ablauf als Folge einer ischämischen oder myokardialen Herzerkrankung eingeleitet. Unabhängig von ihrer Ätiologie ist die akute Herzinsuffizienz, ausgenommen die tachysystolische Kardiomyopathie, zumeist mit einem erniedrigten Herzzeitvolumen verbunden. Das Herz ist nicht mehr in der Lage, das Gewebe mit ausreichend Blut und damit mit genügend Sauerstoff zu versorgen. Daher ist der Gewebestoffwechsel sowohl in Ruhe als auch unter Belastung nicht sichergestellt, was im weiteren Verlauf zu pathophysiologischen Veränderungen, wie einer Downregulation der Beta-Rezeptoren, sympathoadrenerger Stimulation, veränderter intrazellulärer Ca^{2+} -Homöostase, negativer Kraft-Frequenz-Beziehung, und zu Veränderungen der Nierenfunktion führt [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Die resultierende Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff und Substraten führt über eine sympathoadrenerge Gegenregulation (mit vermehrter Freisetzung von Adrenalin, Noradrenalin), über eine Aktivierung des vasopressorischen Systems (mittels ADH) sowie eine vaskuläre Reaktion zur Induktion des myokardialen Versagens. Eine Aktivierung dieser Systeme in der Frühphase der Erkrankung stellt einen günstigen Kompensationsmechanismus zur Sicherung eines adäquaten Blutdrucks und einer suffizienten Organperfusion dar. Eine zunehmende und langdauernde Aktivierung im weiteren Verlauf bedingt jedoch eine Verschlechterung der hämodynamischen Situation und führt zu einem Circulus vitiosus. Diesen gilt es zu unterbrechen, um die Organperfusion und Zirkulation wieder zu stabilisieren. Das insuffiziente Herz muss gegen den erhöhten Widerstand im linksventrikulären Auswurftrakt ankämpfen, der unter anderem durch eine Arteriolenkonstriktion und Nachlasterhöhung verursacht wird. Dies geht mit einer zusätzlichen Mehrarbeit einher. Die begleitende venöse Vasokonstriktion führt zu einer Erhöhung sowohl der rechts- als auch der linksventrikulären Vorlast mit konsekutiver Zunahme der myokardialen Wandspannung [11]. Die daraus resultierende Hypoperfusion aktiviert proinflammatorische Zytokine (Interleukin 1 β , TNF α u.a.), welche unter anderem die Kapillarpermeabilität erhöhen und mit der Gefahr eines vermehrten Flüssigkeitseinstroms ins Interstitium einhergehen mit der Folge einer weiteren Verschlechterung der peripheren Oxygenierung. In der Maximalvariante führt dies u.a. zum interstitiellen Lungenödem [12].

1.1.3 Kardiogener Schock

Der kardiogene Schock definiert sich über eine Endorgan-Hypoperfusion als Folge eines akuten Herzversagens. Hierunter werden alle kardialen oder extrakardialen Erkrankungen, die zu einer unmittelbaren Funktionsstörung

des Herzens und anschließend zu einem Schockzustand führen, subsummiert [13].

In den meisten Fällen liegt der Entwicklung des kardiogenen Schockgeschehens ein akuter Myokardinfarkt zugrunde. Bedingt durch eine akute systolische, aber auch diastolische Dysfunktion resultiert eine plötzliche Reduktion des Herzzeitvolumens [14]. Kardinalsymptome sind - neben einer persistierenden Hypotonie mit systolischen Blutdruckwerten unter 90 mmHg von mehr als 30 Minuten Dauer und einer erhöhten Herzfrequenz über 80/min - klinische Zeichen der Organhypoperfusion in Form von reduzierter Urinausscheidung ($<0,5$ ml/kg/h), auffällig kalte Extremitäten und psychische Veränderungen wie Agitiertheit oder Verwirrung [2]. Vorsicht geboten ist allerdings schon bei noch normotonen Blutdruckwerten und ausgeprägter Tachykardie, was eine bereits eingetretene Minderperfusion maskieren kann. Die normalen oder erhöhten Blutdruckwerte resultieren hier aufgrund einer endogenen Vasokonstriktion, was durch erhöhten peripheren Widerstand zu einer weiteren Verminderung des Herzzeitvolumens führt.

Invasiv gemessene Parameter (wie der Cardiac Index von $< 1,8$ Liter/Minute/m² Körperoberfläche bei einem pulmonalkapillären Verschlussdruck PCWP von > 18 mmHg) sind hierbei schon eindeutige Diagnosemarker.

Nach wie vor ist die Prognose des kardiogenen Schocks ernst. Trotz des Einsatzes aller interventionellen und therapeutischen Möglichkeiten liegen die Mortalitätsraten bei etwa 60% [15, 16, 17].

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt ist der infarktbedingte kardiogene Schock trotz immenser Fortschritte in der interventionellen Behandlung (mit einer Sterblichkeitsrate von etwa 40%) weiterhin die Haupttodesursache [17, 18].

1.1.4 Einteilung und Differentialdiagnose der akuten Herzinsuffizienz

Derzeit werden verschiedene Systeme der klinischen Unterteilung nach zugrundeliegender hämodynamischer Situation verwendet.

Killip-Klassifikation

Die älteste Klassifikation zur Schweregradeinteilung der akuten Herzinsuffizienz stellt die Killip-Klassifikation dar. Sie besitzt prognostische Bedeutung [19, 20]. Sie wurde von Killip und Kimball im Jahre 1967 bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt entwickelt und sollte eine einfache klinische Einschätzung der hämodynamischen Folgen eines akuten Herzinfarktes mit Abschätzung der Prognose ermöglichen. Sie umfasst die Einteilung nach klinischen und hämodynamischen Gesichtspunkten in vier Schweregrade, welche direkt mit der Letalität bei einem Myokardinfarkt korrelieren. „Killip I“ kennzeichnet hierbei den unkomplizierten Myokardinfarkt ohne Anzeichen einer pulmonalen Stauung. „Killip II“ definiert sich über pulmonale Stauungszeichen in < 50% der Lungenabschnitte, über einen dritten Herzton und Halsvenenstauung bei erhöhtem ZVD. „Killip III“ erscheint in Form eines Lungenödems mit Rasselgeräuschen in > 50% der Lunge. Killip IV entspricht dem kardiogenen Schock [2, 19].

Forrester-Klassifikation

Eine weitere Möglichkeit zur Einteilung der akuten Herzinsuffizienz liefert die sogenannte Forrester-Klassifikation (Abbildung 1.2) [21].

Diese wurde 1977 etabliert und befasste sich ursprünglich nur mit Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten. Anhand klinischer und hämodynamischer Kriterien unterschied Forrester folgende vier Patientengruppen, zusammengefasst zu je zwei Paaren:

Das erste Paar beschreibt die Situation „normale periphere Perfusion versus Hypoperfusion“: Eine solche Unterscheidung kann zum einen anhand typischer klinischer Zeichen wie peripherer Zyanose, flachem Puls, kalter feuchter Haut, Hypotonie, Tachykardie und Oligurie getroffen werden. Zum anderen werden messbare hämodynamische Kriterien (Herzzeitvolumenindex $< 2,2 \text{ l/min/m}^2$) herangezogen.

Das zweite Paar befasst sich mit der Tatsache „pulmonale Stauung versus Hypovolämie“: Als klinische Zeichen des aktuellen Flüssigkeitsstatus werden sowohl feuchte Rasselgeräusche als auch röntgenologische Zeichen einer pulmonalen Stauung gewertet. Als hämodynamisches Kriterium ist die Differenzierung über den pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP) möglich (Stauungszeichen bei PCWP $> 18 \text{ mmHg}$).

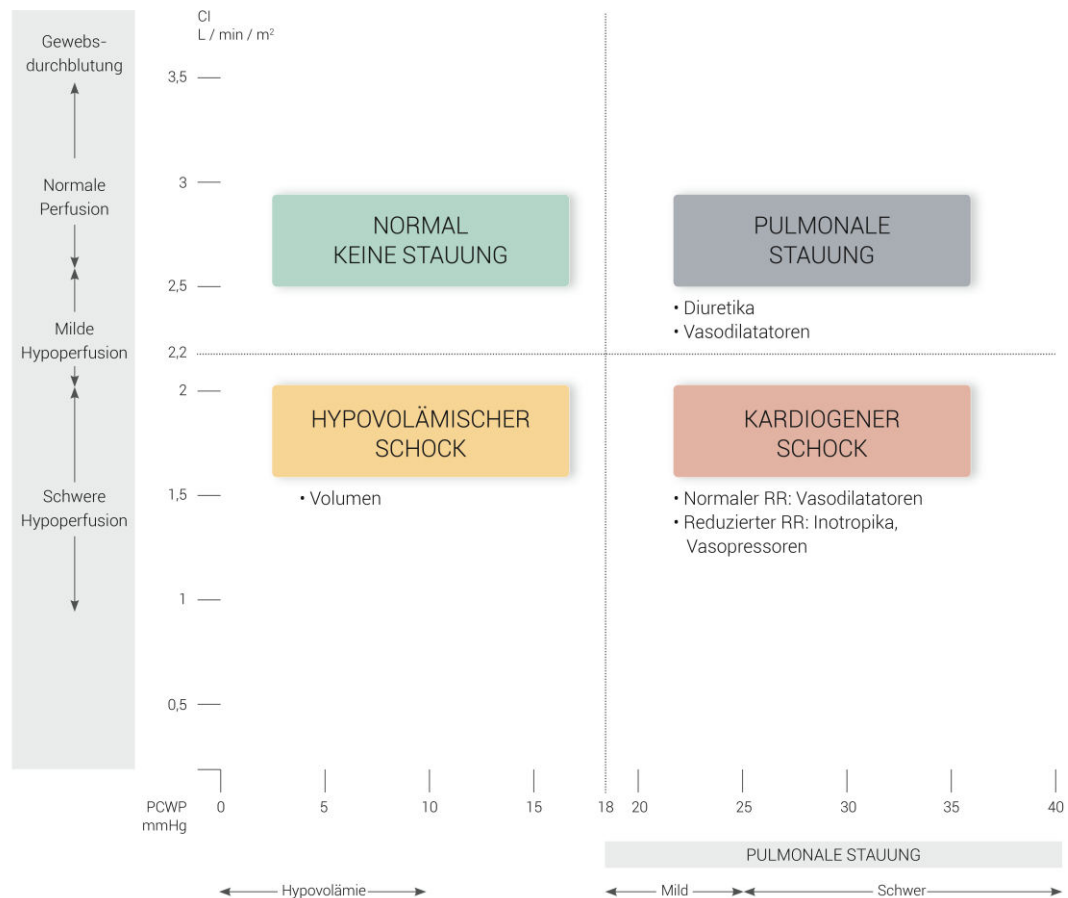


Abbildung 1.2: Klinisch-hämodynamische Klassifikation der akuten Herzinsuffizienz nach Forrester mit therapeutischen Ansatzpunkten (modifiziert nach [2])

Die vier Quadranten der Forrester-Klassifikation umschreiben anhand klinischer und hämodynamischer Kriterien in Feld I die normale Situation, in Feld II die des akuten Lungenödems, in Feld III die des hypovolämischen Schocks und in Feld IV die des kardiogenen Schocks. Prognostisch sind diese vier Gesichtspunkte völlig unterschiedlich zu werten. In Feld III eingruppierte Patienten wiesen eine Mortalität von 22,4% auf, während bei Patienten in Feld IV die Mortalität mit 55,5% mehr als doppelt so hoch lag [2]. Im Vergleich zur Killip-Klassifikation wird hier über die rein deskriptive

Schweregradeinteilung hinaus ein pathogenetisch orientierter Ansatz, der auch ein differenziertes therapeutisches Vorgehen zulässt, verfolgt. Jedoch führt die Tatsache, dass ein invasives hämodynamisches Verfahren in Form eines Swan-Ganz-Katheters erforderlich ist, dazu, dass dieses Einteilungsverfahren für den breiten klinischen Einsatz in der Notfall- und Akutversorgung schwierig und nicht immer geeignet ist [2, 21].

Im günstigsten Fall werden die Klassifikation nach Killip und die Klassifikation nach Forrester zur Therapieentscheidung kombiniert eingesetzt.

Nohria-Klassifikation

Die Nohria-Klassifikation, auch „Clinical Severity Classification“ genannt, welche vor allem bei Patienten mit Kardiomyopathien zum Einsatz kommt, stellt eine Einteilung nach dem klinischen Schweregrad bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz dar und bezieht sich ausschließlich auf die klinischen Kriterien der Forrester-Klassifikation, ohne ein invasives hämodynamisches Monitoring vorauszusetzen [22]. Eingeteilt werden die Patienten bezüglich der peripheren Perfusion und der pulmonalen Kongestion ebenfalls in vier Gruppen: Gruppe A - warm und trocken, Gruppe B - warm und feucht, Gruppe L - kalt und trocken, Gruppe C – kalt und feucht.

Die klinisch-diagnostischen Kriterien berücksichtigen auf der einen Seite Stauungskriterien wie Orthopnoe, Jugularvenenstauung, Rasselgeräusche, hepatojugulären Reflux, Aszites, periphere Ödeme und linksverlagert hörbaren Pulmonalklappenton. Auf der anderen Seite finden Zeichen der Hypo-perfusion - wie kleine Pulsamplitude, Pulsus alternans, symptomatische Hypotonie, kalte Extremitäten und eingeschränktes Erinnerungsvermögen - Beachtung.

Die prognostische Bedeutung dieser Klassifikation ist nachgewiesen und etabliert [22].

Bei näherer Betrachtung von Forrester-Klassifikation und Clinical Severity Classification ist es möglich, einer bestimmten „Forrester-Gruppe“ auch eine „Severity-Klasse“ ungefähr zuzuordnen (Tabelle 1.1). Hierbei sind die Bezeichnungen „trocken“ mit einer ungestauten Lunge und „feucht“ mit einer Lungenstauung gleichzusetzen. „Warm“ beschreibt eine unauffällige, „kalt“ eine verminderte periphere Durchblutung.

Forrester-Klasse	Klinische Diagnose	Nohria-Klasse	Mortalität
Gruppe I	normal	„trocken und warm“	2,2%
Gruppe II	Lungenödem	„feucht und warm“	10,1%
Gruppe III	hypovolämer Schock	„trocken und kalt“	22,4%
Gruppe IV	kardiogener Schock	„feucht und kalt“	55,5%

Tabelle 1.1: Vergleich Forrester-Klassifikation mit Clinical-Severity-Classification unter Berücksichtigung der Mortalität nach [2, 21, 22]

NYHA-Klassifikation und ACC/AHA-Klassifikation

Die am häufigsten gebrauchte Klassifikation der Herzinsuffizienz ist die Stadieneinteilung der New York Heart Association (NYHA), die 1928 erstmals publiziert, inzwischen mehrfach revidiert und 1994 letztmals überarbeitet wurde [23, 24].

Diese Einteilung erfolgt funktionell nach subjektiven Beschwerden und Leistungsfähigkeit in Stadien von I-IV (Tabelle 1.2) [24]. Ein NYHA-Stadium stellt jedoch keinen stabilen Zustand dar und kann bei ein und demselben Patienten wechseln. Zudem besteht eine schlechte Korrelation zwischen NYHA-Stadium und Auswurfraction [25]. Allerdings ist eine Korrelation hinsichtlich der Mortalität zu beobachten [26, 27].

Zusätzlich wurde 2001 von der American Heart Association eine Klassifikation geprägt, welche die Entstehung und Progredienz der

Erkrankung berücksichtigt. Diese Einstufung erfolgt in die Stadien A-D (Tabelle 1.2) [28].

Hervorzuheben ist, dass es sich bei den Stadien A und B streng genommen noch nicht um eine chronische Herzinsuffizienz, sondern nur um eine asymptotische kardiale Dysfunktion bzw. um ein Vorstadium handelt.

Fortgeschrittene Krankheitsstadien sind lediglich im Stadium D subsummiert und deutlich unterrepräsentiert.

Klassifikation der New York Heart Association

Klassifikation der American Heart Association

		Stadium A	Hohes Herzinsuffizienz-Risiko, da Faktoren vorliegen, die stark mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert sind; keine strukturelle Herzerkrankung, noch nie Herzinsuffizienzsymptome
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation; alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung; Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris	Stadium B	Strukturelle Herzerkrankung, die eng mit der Entstehung einer Herzinsuffizienz assoziiert ist; bisher keine Herzinsuffizienzsymptome
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit; keine Beschwerden in Ruhe; alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung; Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris	Stadium C	Frühere oder derzeitige Herzinsuffizienz-Symptome bei struktureller Herzerkrankung
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit; keine Beschwerden in Ruhe; geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung; Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris		
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe; Bettlägerigkeit	Stadium D	Fortgeschrittene strukturelle Herzerkrankung und schwere Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe trotz maximaler medikamentöser Therapie (spezielle Therapie erforderlich, z.B. HTX, iv-Inotropika, assist device)

Tabelle 1.2: Vergleich NYHA-Klassifikation mit AHA-Klassifikation [nach 4, 28]

1.1.5 Therapie der akuten Herzinsuffizienz

Das Krankheitsbild der akuten Herzinsuffizienz stellt ein akut lebensbedrohliches Krankheitsbild dar und erfordert ein umgehendes therapeutisches Eingreifen. Im Vordergrund der Therapie stehen die Kausaltherapie der zugrundeliegenden Ursache, eine hämodynamische Stabilisierung und eine Verbesserung der klinischen Symptomatik. Bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und akutem Koronarsyndrom sind die rasche Koronardiagnostik und Koronarrevaskularisierung ggf. mit einem Unterstützungssystem a priori durchzuführen [4, 16].

Patienten mit vorbestehender Herzinsuffizienz ohne Ischämiezeichen sind Kandidaten für eine medikamentöse Therapie. Die weitaus weniger häufige Konstellation einer akuten Herzinsuffizienz ohne Ischämiehinweis umfasst sehr heterogene Krankheitsbilder, wie z.B. die akute Myokarditis, die bakterielle Endokarditis oder den Sehnenfadenabriss bei Mitralklappenprolaps, und bedarf einer individualisierten konservativen und/oder chirurgischen Behandlung.

Bei Patienten mit vorbestehender ischämischer Kardiomyopathie und neuerlicher Ischämie ist individuell zu entscheiden, ob ein invasives koronarangiographisches Vorgehen, eine Intensivierung der medikamentösen Therapie oder aber eine Kombination beider Therapieoptionen zielführend ist.

1.1.5.1 Medikamentöse Therapie

Die neu überarbeiteten ESC-Leitlinien für Diagnose und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz im Jahr 2012 empfehlen nach akuter Revaskularisation eine zügige hämodynamische Stabilisierung, um ein durch Minderperfusion bedingtes konsekutives Multiorganversagen zu verhindern.

Neben adäquatem Volumenmanagement mit Erreichen eines ausreichenden Füllungsdrucks, Therapie mit Diuretika, Opiaten und Vasodilatoren (wie zum Beispiel Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Nitroprussid) sind die positiv inotropen Substanzen Dobutamin, Dopamin, Milrinon, Enoximon, Levosimendan, Noradrenalin und Adrenalin bei Patienten mit niedrigen systolischen Blutdruckwerten und Zeichen von Hypoperfusion oder Stauung von Bedeutung [4].

Als Inotropikum der Wahl wird gemäß der Studienlage Dobutamin, als Vasopressor der Wahl wird Noradrenalin bevorzugt [4, 29].

In der randomisierten SOAP-II-Studie (1 679 Patienten) zeigte die Gabe von Noradrenalin bei Schockgeschehen unterschiedlicher Ätiologie eine im Trend geringere Sterblichkeit als die von Dopamin. Zudem wurden signifikant weniger Arrhythmien, insbesondere weniger Vorhofflimmern, beobachtet. In einer prädefinierten Subgruppe mit Patienten im kardiogenen Schock (280 Patienten) führte die Noradrenalin-Therapie zu einem signifikant besseren Überleben als die Dopamin-Therapie [29].

Sowohl Katecholamine, wie z.B. Dobutamin, als auch Phosphodiesterase-III-Inhibitoren wie Milrinon oder Enoximon haben die Gemeinsamkeit, dass sie die kardiale Kontraktilität über eine Erhöhung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) mit anschließender Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration verbessern und diesen Weg über verschiedene Mechanismen beschreiten [30].

Auf der einen Seite erreichen Katecholamine die Erhöhung der cAMP-Produktion über eine β -adrenerg vermittelte Stimulation der Adenylatcyclase. Zusätzlich zum positiv inotropen Effekt weist Dobutamin eine vasodilatatorische Wirkung auf und reduziert somit den aortalen Widerstand und den total peripheren Widerstand. Die anschließende Down-Regulation der β -adrenergen Rezeptoren mit andauernder Dobutamin-Infusion hat eine Toleranzentwicklung zur Konsequenz. Eine weitere Tatsache stellt die Eliminationshalbwertszeit von Dobutamin dar, welche sich nur auf ein paar

Minuten beläuft. Diese Tatsache erlaubt schnelle Veränderungen in der Behandlung zur gewünschten hämodynamischen Antwort. Allerdings bedeutet dies auch, dass die Wirkungen des Dobutamin nach Ende der Infusion rasch verschwinden [31].

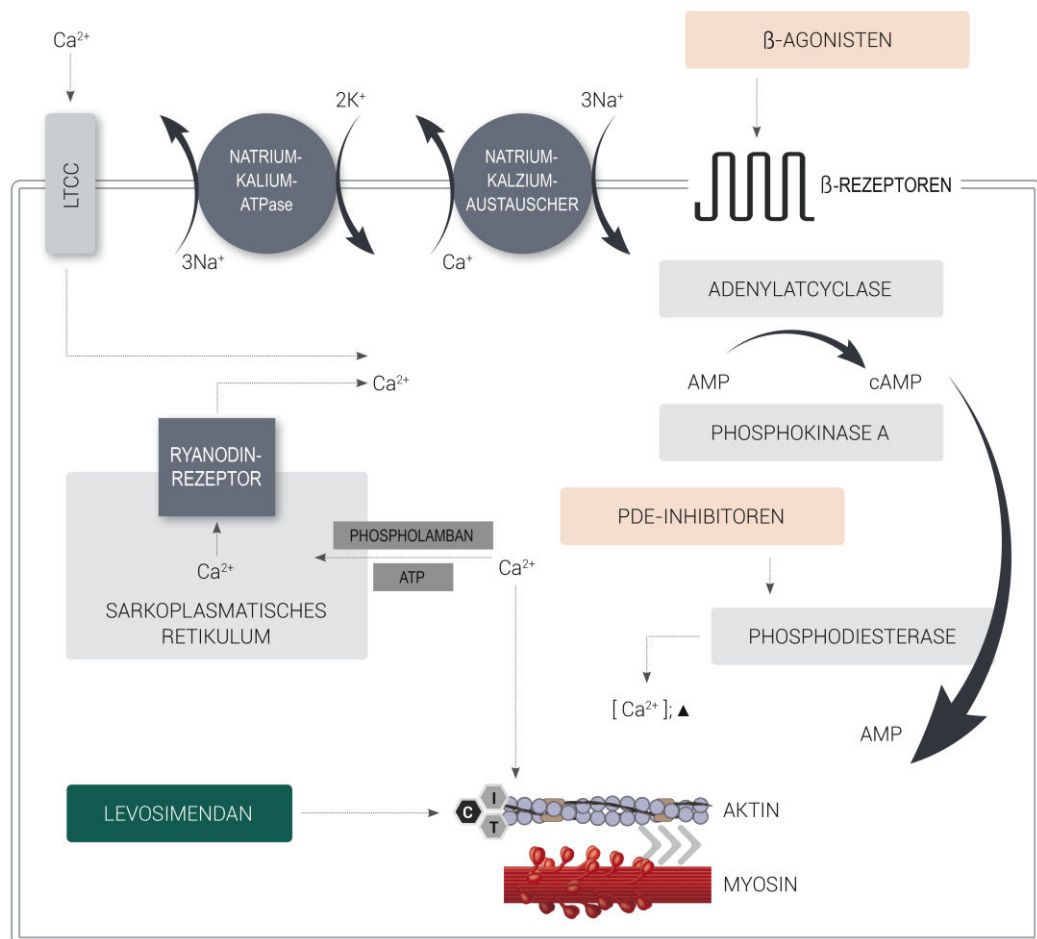
Auf der anderen Seite erhöhen Phosphodiesterase-Inhibitoren die cAMP-Konzentration über das Enzym, das cAMP abbaut. Sie verringern sowohl Vorlast als auch Nachlast mittels Vasodilatation. Die hämodynamischen Konsequenzen daraus sind ein verringerter linksventrikulärer Afterload, eine gesteigerte Auswurfleistung und ein reduzierter totaler peripherer Widerstand. Im Gegensatz zu den Sympathomimetika verursachen Phosphodiesterase-III-Inhibitoren keine Toleranzen und besitzen als Vorteil eine direkte Senkung des pulmonalen Gefäßwiderstands. Zudem wirken sie auch bei Down-Regulation der β -adrenergen Rezeptoren [30, 32].

Eine Erhöhung der intrazellulären Kalzium-Konzentration birgt das Risiko einer Kalziumüberladung in den Kardiomyozyten und hat damit negative Auswirkungen auf Herzrhythmus und Energieverbrauch zur Folge.

Zwar bewirken β -adrenerge Agonisten und Phosphodiesterase-Inhibitoren eine schnelle Verbesserung der hämodynamischen Situation, können aber negative Auswirkungen auf das Überleben haben [33]. Unerwünscht sind z.B. die proarrhythmogenen Nebenwirkungen wie ventrikuläre Arrhythmien - vor allem bei einer Gabe über 24 Stunden [34].

In den letzten Jahren konnte man ein gesteigertes Interesse an Arzneimitteln, die in die Kontraktionsfähigkeit der Myofilamente mittels einer verstärkten Empfindlichkeit für Kalziumionen eingreifen, ohne die intrazelluläre Kalziumkonzentration zu erhöhen, beobachten. Ein Vertreter der sogenannten Kalzium-Sensitizer ist Levosimendan. Die European Society of Cardiology wies Levosimendan eine Klasse-IIb-Empfehlung und ein C-Level of Evidence zu. Diese Therapie liefert also Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie und erhält eine „Sollte“-Empfehlung, was bedeutet, dass gut durchgeführte klinische

Studien vorhanden sind, aber dass keine randomisierten klinischen Studien mit direktem Bezug zur Empfehlung existieren. Im Vergleich dazu erhielten Dopamin die Klasse II und ein B-Level of Evidence und die Phosphodiesterase-Inhibitoren Milrinon und Enoximon die Klasse IIb und ein C-Level of Evidence [4].



LTCC L-Typ-Calcium-Kanal, **PDE** Phosphodiesterase, **AMP** Adenosinmonophosphat, **cAMP** zyklisches Adenosinmonophosphat, **ATP** Adenosintriphosphat, **Ca²⁺** Kalzium, **Na⁺** Natrium, **K⁺** Kalium, **C** Troponin C, **T** Troponin T, **I** Troponin I

Abbildung 1.3: Wirkmechanismus verschiedener Inotropika im Kardiomyozyt: Die Levosimendanwirkung ist nicht über Erhöhung des intrazellulären Kalziums vermittelt (modifiziert nach [35]).

1.1.5.2 Nicht-medikamentöse Therapie

Sollte die konventionelle Therapie bei akuter oder chronischer Herzinsuffizienz nicht ausreichen, um eine adäquate Organperfusion zu gewährleisten, kann eine mechanische Unterstützung des linken Ventrikels als einzig lebensrettende Option angesehen werden. Hierfür und für die interventionelle Kardiologie wurden in den letzten Jahren zahlreiche, unterschiedlich perkutane, mechanische Unterstützungssysteme entwickelt.

Intraaortale Ballonpumpe (IABP)

Als meist verwendetes mechanisches Unterstützungssystem wird bei Herzinfarktpatienten im kardiogenen Schock seit über fünf Jahrzehnten die intra-aortale Ballonpumpe (IABP) eingesetzt [17, 36, 37, 38, 39, 41].

Die Hauptwirkweise der 1968 durch Adrian Kantrowitz eingeführten IABP ist in einer Senkung der Nachlast, welche die Arbeit des Ventrikels entlastet und zusätzlich eine Steigerung der Koronarperfusion bedingt, begründet [40].

Ein etwa 40 ml fassender Ballon wird hierbei zusammengefaltet in Seldinger-Technik perkutan über die Arteria femoralis implantiert. Dieser wird unter Röntgenkontrolle oder transösophagealer Echokardiographie bis zum Übergang des Aortenbogens in die Aorta descendens vorgeschoben, wobei die Spitze des Ballons etwa zwei Zentimeter unterhalb des Abgangs der Arteria subclavia zu liegen kommt und idealerweise in der Aorta abdominalis oberhalb der Nierengefäße endet.

Die Funktionsweise der IABP beruht auf dem Prinzip der Gegenpulsation.

Der Ballon wird - getriggert durch EKG oder Blutdruckmessung - während der Diastole mit Heliumgas gefüllt [41, 42].

Die daraus resultierende Volumenverschiebung verbessert zum einen die Koronarperfusion, zum anderen kommt es durch die schlagartige Deflation des Ballons unmittelbar vor der Systole zu einer Nachlastsenkung für den

linken Ventrikel, was eine moderate Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und des Herzzeitvolumens nach sich zieht. Zudem werden das linksventrikuläre enddiastolische Volumen und der Sauerstoffverbrauch gesenkt [42, 43, 44, 45].

Dieses Verfahren genoss bis 2012 bzw. 2013 sowohl in den europäischen als auch in den US-amerikanischen Leitlinien eine Klasse-1-Empfehlung [2, 46, 47, 48, 49]. Trotz dieser klaren Empfehlungen der Fachgesellschaften wurde in verschiedenen Surveys und Registern beobachtet, dass nur rund 20-30 % der Patienten im kardiogenen Schock mit einer IABP versorgt wurden [38].

Seit Jahren wird über die Effektivität und Rolle der IABP kontrovers diskutiert.

Die IABP (Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic) -SHOCK-II-Studie, eine Untersucher-initiierte, randomisierte, prospektive offene Multicenter Studie an 600 Myokardinfarktpatienten im kardiogenen Schock im Jahr 2009, ergab keine signifikante Reduktion der 30-Tage-Mortalität im Vergleich zur besten medikamentösen Therapie bei Patienten im kardiogenen Schock im Rahmen eines Myokardinfarktes. Zudem gab es keine Unterschiede in den sekundären Endpunkten, wie zum Beispiel Serumlaktat, Nierenfunktion, SAPS (Simplified Acute Physiology Score) II, CRP, Höhe der Katecholamindosen und Dauer der Katecholamininfusionen. Als mögliche Begründung hierfür nannten die Autoren den begrenzten Einfluss des Systems auf die kardiale Auswurfleistung.

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte, wie z.B. schwere Blutungen, periphere ischämische Komplikationen, Sepsis und Insult, ergab jedoch, dass eine Unterstützung mittels IABP bei infarktbedingtem kardiogenem Schock als „sicher“ zu bewerten ist [50, 51, 52].

Die Ergebnisse dieser Studie beeinflussten die 2012 aktualisierten ESC-Guidelines zum Management des Herzinfarkts mit ST-Streckenhebung. In

den aktuellen Empfehlungen wurde die Indikation zur IABP-Insertion beim kardiogenen Schock auf den Empfehlungsgrad IIb herabgestuft, womit sich ein routinemäßiger Einsatz der IABP, der bisher auch nicht stattgefunden hat, nicht mehr rechtfertigen lässt [2, 38, 39].

Hervorzuheben ist, dass für einen sinnvollen Einsatz der IABP eine messbare Eigenleistung des linken Ventrikels erforderlich ist.

Bei hochgradig eingeschränkter Pumpfunktion oder vollständigem Stillstand des linken Ventrikels sind somit andere Systeme, die eine adäquate Organperfusion gewährleisten und somit gegebenenfalls die Ausbildung eines Multiorganversagens verhindern, respektive den Patienten überhaupt erst so weit stabilisieren, dass die Durchführung diagnostischer/therapeutischer Verfahren im Sinne eines „Bridge-to-diagnostics“-Konzeptes ermöglicht wird, in Erwägung zu ziehen [53].

Alternativ zur intraaortalen Ballonpumpe stehen für solche Situationen derzeit mehrere perkutan femoral implantierbare Assist Devices (u.a. Impella®, TandemHeart®, ECMO) zur Verfügung.

Impella®

Die Firmen Abiomed und Impella Cardiosystems bieten die axiale Rotationspumpe (Impella ®) in Versionen mit 2,5 L/min und 5 L/min Pumpleistung an. Erstere kann perkutan bei einem Durchmesser von 12 French über die Arteria femoralis durch die Aortenklappe reichend im linken Ventrikel platziert werden, letztere muss offen chirurgisch implantiert werden. Das Blut wird dann aus dem linken Ventrikel abgesaugt und in die Aorta ascendens abgegeben. Hierdurch wird zum einen der Fluss in den Koronararterien verbessert, zum anderen scheint der myokardiale Sauerstoffverbrauch gesenkt zu werden [41, 54, 55].

Verglichen mit anderen Systemen mit Rückführung über eine Leistenkanüle (Extracorporeal Life Support System (ECLS), TandemHeart®) ist eine bessere linksventrikuläre Entlastung ohne Nachlasterhöhung möglich [56].

In der ISAR-SHOCK-Studie 2008 wurden die Impella® 2,5 und die intraaortale Ballongegenpulsation bei Patienten im kardiogenen Schock nach Myokardinfarkt hinsichtlich Platzierbarkeit, hämodynamischer Wirkung und Mortalität prospektiv randomisiert verglichen. In den ersten 30 Minuten wurde ein signifikant früherer Anstieg des Herzindexes in der Impella®-Gruppe beobachtet. Statistisch signifikante Unterschiede im Hinblick auf Krankheitsverlauf und Mortalität blieben jedoch aus [57, 58].

Nachteilig werden die im Vergleich zur IABP höheren Kosten, die Notwendigkeit einer chirurgischen Implantation der Impella® 5, die erhöhte Hämolyse-Rate aufgrund der hohen Rotationsgeschwindigkeiten von bis zu 30.000 U/min und die wahrscheinlich im kardiogenen Schock nicht ausreichende Unterstützung des Herzzeitvolumens des kleinen Impella®-Modells angesehen [59, 60, 61] .

TandemHeart®

Das TandemHeart®-System wird über eine extrakorporale Zentrifugalpumpe mit Flussraten von bis zu 4 l/min. betrieben. Über einen femoral-venösen Zugang wird die venöse Ansaugkanüle zur Aspiration von oxygeniertem Blut via transseptaler Punktion im linken Vorhof platziert. Anschließend erfolgt die Rückführung des Blutes über einen femoral-arteriellen Zugang.

Durch Verzicht auf einen externen Membranoxygenator wird die Fremdoberfläche der extrakorporalen Zirkulation erheblich reduziert. Dieses System ist somit in erster Linie für Patienten mit einem linksventrikulären Versagen ohne begleitende schwere pulmonale Dysfunktion geeignet [62].

Im Vergleich zur IABP scheint das TandemHeart® eine bessere hämodynamische Stabilisierung mit verbessertem Cardiac Index, mittlerem arteriellem Druck und reduzierter kardialer Arbeit mit konsekutiv geringerem kardialen Sauerstoffverbrauch zu gewährleisten.

Jedoch wurden gleichzeitig höhere Raten an Komplikationen, insbesondere Blutungen, beobachtet [63, 64].

Extrakorporale Kreislaufunterstützungssysteme (ECLS)

Als weitere Alternative existieren Systeme, die als extrakorporale Membranoxygenatoren (ECMO) fungieren.

Diese können im Gegensatz zum Impella®- oder TandemHeart®-System gegebenenfalls auch ohne Unterbrechung mechanischer Reanimationsmaßnahmen über die Leistengefäße mit dem Patientenkreislauf konnektiert werden.

Bei der extrakorporalen Membranoxygenation wird venös entnommenes Blut in einem Membranoxygenator oxygeniert und decarboxyliert und das Blut entweder venös oder arteriell refundiert. Die Ansaugkanüle (Größe 18-31 French) wird bei der veno-arteriellen ECMO über die Vena femoralis in das rechte Atrium, die Reperfusionsskanüle über die Arteria femoralis in die Aorta descendens platziert. Die veno-venöse Variante kommt bei primär pulmonalem Versagen, die veno-arterielle Variante bei kardiopulmonalem Versagen zum Einsatz [65].

Die erzielbaren Flussraten liegen bei 3-5 l/min. Manche Systeme sollen, abhängig von Kanüle und Vorlast, bis zu 7 l/min. ermöglichen. Somit ist eine vorübergehende, jedoch zeitlich limitierte, komplette Übernahme von Herz- und Lungenfunktion gewährleistet [66].

Die Geräte der neuesten Generation sind inzwischen so weit miniaturisiert, dass auch Transporte des Patienten mit laufender ECLS über längere

Strecken möglich sind. Hierdurch haben sich in einigen Zentren auch Rettungssysteme etabliert, die auf Anforderung kritisch kranke Patienten abholen und unter ECLS den Transport in ein spezialisiertes Zentrum gewährleisten können [67, 68, 69].

Sheu et al. verglichen im Jahr 2010 in einer retrospektiven Studie 219 Patienten im kardiogenen Schock mit ECLS gegen eine historische Gruppe ohne ECLS. Hier wurde eine deutlich höhere 30-Tages-Überlebensrate bei Patienten mit ECLS beobachtet. Randomisierte Daten liegen bis dato allerdings noch nicht vor [70].

Vergleich mechanischer Kreislaufunterstützungssysteme

In einer von Cheng 2009 veröffentlichten Metaanalyse wurde die intraaortale Ballongegenpulsation mit linksventrikulären Unterstützungssystemen hinsichtlich Hämodynamik und Mortalität bei Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock verglichen. Diese Metaanalyse umfasst insgesamt 100 Patienten aus den drei oben genannten Studien, wobei zweimal das Tandem-Heart®-System [63, 64] und einmal die Impella®-Pumpe (ISAR-SHOCK-Studie [58]) mit der IABP verglichen wurden [71].

Es konnte mittels LVAD-Implantation eine wesentlich stärkere Erhöhung des Herz-Indexes und des mittleren Blutdrucks beobachtet werden. Der pulmonalarterielle Verschlussdruck (PCWP) erfuhr eine ausgeprägtere Senkung im Vergleich zur IABP.

Allerdings wurde keine Reduktion der 30-Tage-Mortalität durch den Einsatz der mechanischen Kreislaufunterstützungssysteme beobachtet.

Die hämodynamische Stabilisierung ging jedoch auf Kosten einer 2,35-fach erhöhten Rate an Blutungskomplikationen [71].

Auch die Cochrane-Analyse von Unverzagt 2011 zeigte schließlich keine Vorteile der linksventrikulären Unterstützungssysteme (LVAD) gegenüber der

IABP [72], weshalb der Einsatz der perkutan zu implantierenden LVADs bei Patienten mit kardiogenem Schock nicht als Methode der ersten Wahl der mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung angesehen werden kann. Lediglich bei therapierefraktärem Schock sollte eine Implantation erwogen werden [49].

Sollte mit den genannten Assist-Devices und den Revaskularisationsmaßnahmen keine Stabilisierung eintreten, so verbleiben als einzige Alternativen dauerhaft zu implantierende Kunstherzsysteme oder auch die High-Urgent-Transplantation. Dies muss jedoch in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand vor Eintreten des Schocks bzw. von Organfunktion, Lebenserwartung und Lebensqualität im Einzelfall diskutiert werden.

1.2 Levosimendan

Levosimendan gehört der Wirkstoffgruppe der Kalzium-Sensitizer an und wirkt über eine Steigerung der Empfindlichkeit der kardialen Myofilamente für Kalzium positiv inotrop. Als Kalzium-Sensitizer bezeichnet man im Allgemeinen Substanzen, die bei gleicher Kalziumkonzentration zu einer höheren Kraftentwicklung der einzelnen Muskel-Querbrücken führen, ohne dabei den Energieverbrauch der Muskelzelle zu erhöhen [73].

Die Erstzulassung von Levosimendan im Bereich der schweren Herzinsuffizienz erfolgte am 22. September 2000 in Schweden. Am 10. April 2001 folgte die Zulassung in neun weiteren europäischen Ländern. Im Jahr 2007 erreichte Levosimendan die Zulassung in über 40 Ländern, vor allem in der Europäischen Union sowie in Mittel- und Südamerika. In Deutschland musste Levosimendan lange Zeit bei Bedarf über die Internationale Apotheke bezogen werden. Am 14.11.2013 erfolgte durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte auch eine entsprechende Zulassung in Deutschland.

1.2.1 Wirkmechanismus

Levosimendan ist eine weitere Säule in der Behandlung von akuten Herzinsuffizienz-Syndromen. Es unterscheidet sich von den klassischen Inotropika durch seine Fähigkeit, das myokardiale Leistungsvermögen zu verbessern, ohne dabei den myokardialen Sauerstoffverbrauch zu erhöhen, sowie durch seine positiven Auswirkungen auf die koronare Durchblutung, seine „Anti-stunning“-Eigenschaften und seine fehlenden negativ lusitropen Effekte [74].

Es sind zwei Enantiomere bekannt: Dextrosimendan und Levosimendan.

Die chemische Bezeichnung für Levosimendan ist [(R)-[[4-(1, 4, 5, 6-tetrahydro-4-methyl-6-oxo-3-pyridazinyl)-phenyl]hydrazono]propanedinitrile].

Die Strukturformel zeigt Abbildung 1.4.

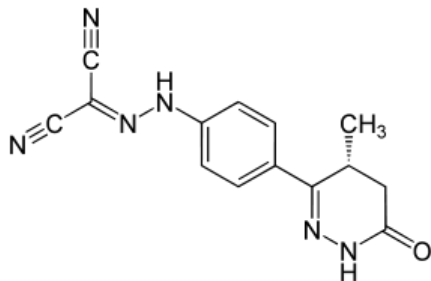


Abbildung 1.4: Strukturformel von Levosimendan

Es handelt sich bei Levosimendan um eine mittelgradig lipophile Substanz mit einem Molekulargewicht von 280.3 Dalton und um eine schwache Säure mit einem pK_a -Wert von 6,3. In seiner pharmazeutischen Zusammensetzung (Simdax 2,2 mg/ml Konzentrat zu Infusionszwecken) ist es in Ethanol gelöst (Löslichkeit 7.8 mg/ml), da seine Lösbarkeit in destilliertem Wasser und Phosphatpuffern dürftig ist (0.04 mg/ml in destilliertem Wasser und 0.9 mg/ml in Phosphatpuffer) [75].

Levosimendan wurde in zwei Applikationsformen entwickelt: intravenös (Simdax 2.5 mg/ml Konzentrat zu Infusionszwecken) und oral (0.5, 1, 2, und 4 mg Gelatinekapselfn) [76].

1.2.1.1 Positiv inotrope Wirkung

Hauptansatzpunkt von Levosimendan ist das Troponin C des kontraktiven Apparates, welches im Ruhezustand für eine Hemmung der Aktin-Myosin-Interaktion verantwortlich ist.

Durch einen Einstrom von Calcium wird eine Konformationsänderung des Troponinkomplexes erreicht und eine Wechselwirkung der Aktin- und Myosinfilamente ermöglicht. Hauptmechanismus von Levosimendan ist die Calcium-abhängige Bindung an das aminoternale Ende des kardialen Troponin C, welches die Sensibilisierung der kontraktiven Proteine im Herzmuskel hervorruft, indem es den Calcium-Troponin-C-Komplex stabilisiert [77, 78, 79]. Die Kontraktion der Kardiomyozyten ist ein Zusammenspiel von Filamenten, die aneinander gleiten, um eine Verkürzung zu erreichen. Die Verkürzung der Myofilamente wird durchgeführt, indem sich Calcium an Troponin C bindet, ATP zu ADP hydrolysiert und mit Hilfe der freien Energie die Aktin-Myosin-Interaktion eingeleitet wird. Aufgrund der Stabilisierung des Calcium-Troponin-C-Komplexes bewirkt Levosimendan eine verlängerte Interaktion zwischen Troponin T und Troponin I und verlängert so den Aktin-Myosin-Querbrückenzyklus. Diesen positiv inotropen Effekt erreicht man mit anderen Inotropika nur unter Inkaufnahme einer Überladung von zytosolischem Calcium oder einem signifikanten Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs [80]. Levosimendan entwickelt diesen Effekt vornehmlich bei hohen zytoplasmatischen Kalziumspiegeln während der Systole und fungiert daher als positiv inotrope Substanz, ohne einen ungünstigen Einfluss auf die diastolische Relaxation zu nehmen. Dies gelingt über die Wirkweise von Levosimendan auf das sarkoplasmatische Retikulum

der Herzmuskelzelle. In der Systole verstärkt es den Kalziumausstrom aus diesem Speicher und fördert in der Diastole die Kalziumaufnahme in das sarkoplasmatische Retikulum. Levosimendan besitzt daher eine sogenannte „use dependency“, bei der die Zelle selbst durch die Kalziumsensibilisierung nicht mit Calcium überladen wird. Eine Behinderung der diastolischen Entspannung mit daraus resultierenden Arrhythmien und Funktionsstörungen der Zelle bis hin zum Zelltod entsteht hierbei nicht [81, 82, 83, 84].

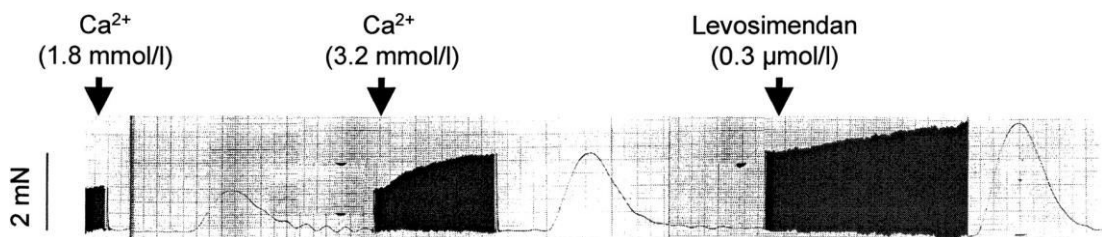


Abbildung 1.5: Positiv inotrope Wirkung von Levosimendan nach Erhöhung der extrazellulären Kalziumkonzentration von 1,8 auf 3,2 mmol/l an einem isolierten Herzmuskelstreifen (Dicke 0,2 mm, Länge 6-9 mm) eines insuffizienten menschlichen Myokards;
Originalaufzeichnung aus der Arbeit von Brixius et al. 2002 [81]

1.2.1.2 Vasodilatatorische Wirkung

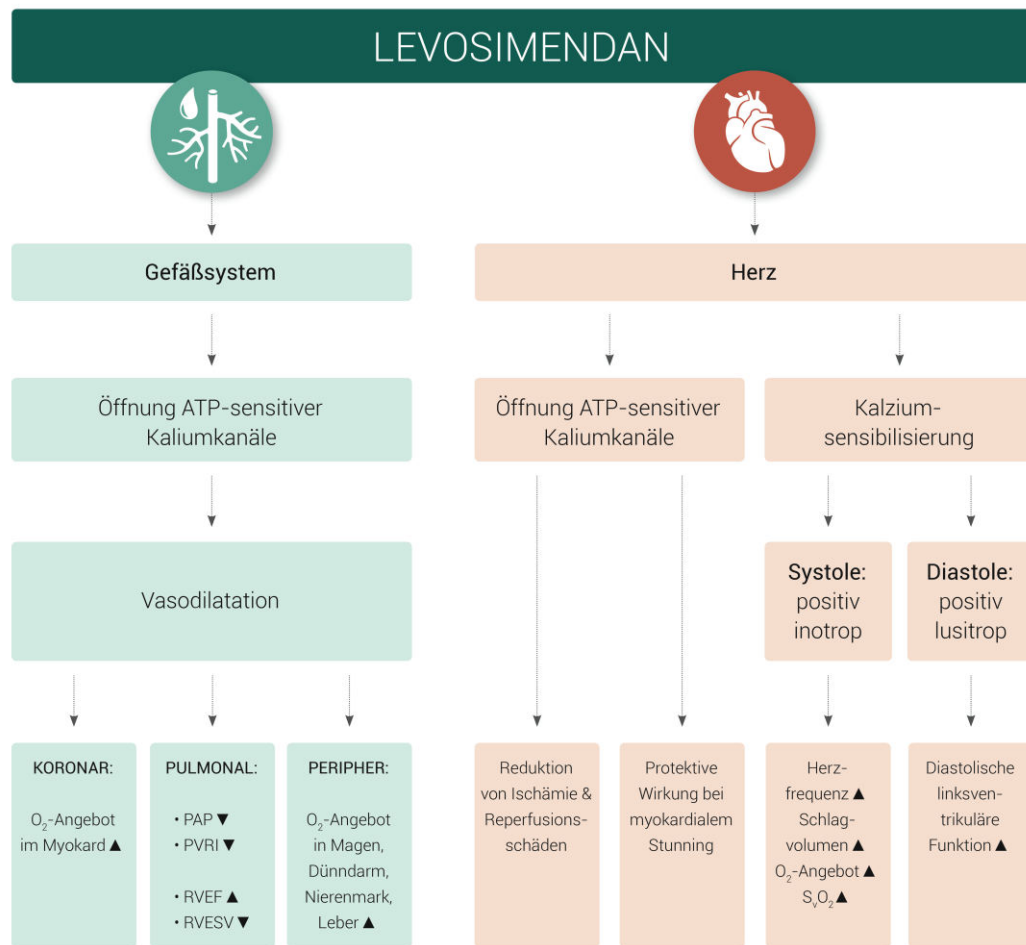
Die vorteilhaften Wirkungen von Levosimendan und seinem aktiven Metaboliten OR-1896 werden auch auf seine vasodilatatorischen Eigenschaften durch seine Interaktion mit ATP-sensitiven Kaliumkanälen zurückgeführt [85, 86]. Die nachfolgende Hyperpolarisation am Membranpotential, welche durch geöffnete Kaliumkanäle verursacht wird, verhindert einen Calciumeinstrom und aktiviert den Natrium–Calcium-Austausch, was die Konzentration von intrazellulärem Calcium vermindert

und zu einer Vasodilatation an der glatten Gefäßmuskulatur führt [87, 88, 89]. Betroffen von dieser günstigen Wirkung sind das systemische, koronare, pulmonale, renale, zerebrale arterielle Gefäßsystem sowie das Splanchnikusgebiet und ebenso das systemische und portal-venöse Gefäßsystem. Die Folgen sind eine Vor- und Nachlastsenkung sowie ein Anstieg des koronaren Blutflusses [85, 88, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96].

1.2.1.3 Phosphodiesterase-III-hemmende Wirkung

Levosimendan bzw. OR-1896 haben ebenso die Möglichkeit gezeigt, einen moderaten Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentration via Phosphodiesterase-Inhibition zu verursachen. Insbesondere die Phosphodiesterase-III-Hemmung mit Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration steht hierbei im Vordergrund [97, 98, 99]. Diese Tatsache tangiert jedoch nicht die positiven inotropen Effekte von Levosimendan, da diese Wirkung nur in supratherapeutischer Dosierung auftritt [95, 100, 101].

Abbildung 1.6 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die Auswirkungen von Levosimendan auf das kardiovaskuläre System.



ATP Adenosintriphosphat, **PAP** pulmonalarterieller Druck, **PVRI** pulmonalvaskulärer Widerstandsindex, **RVEF** rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, **RVESV** rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen, **S_vO₂** gemischtvenöse Sauerstoffsättigung

Abbildung 1.6: Hauptwirkungen von Levosimendan (modifiziert nach [102])

1.2.2 Pharmakokinetik und Metabolismus

Levosimendan weist eine lineare Pharmakokinetik auf. Diese ist charakterisiert durch eine schnelle Verteilung und eine schnelle Elimination mit einer Eliminationshalbwertszeit von etwa einer Stunde. Steady-state-Konzentrationen werden innerhalb von vier Stunden erreicht. Über 97% der Substanz sind an Plasmaproteine - vor allem an Albumin - gebunden. Die Metabolisierung von Levosimendan wird hauptsächlich durch Konjugation mit Glutathion erreicht. Die Ausscheidung erfolgt dann sowohl mit dem Urin als auch mit den Faeces.

Nur etwa 5% der Levosimendan-Dosis werden zum acetylierten, pharmakologisch aktiven Metaboliten OR-1896 metabolisiert. Dieser wird langsam gebildet und eliminiert und weist eine Eliminationshalbwertszeit von 80 Stunden auf. OR-1896 entwickelt auch positiv inotrope Wirkungen, die ebenso durch Calciumsensitivierung des kontraktiven Apparates vermittelt werden [103]. Die lange Halbwertszeit von OR-1896 hat die Tatsache zur Folge, dass die pharmakologischen Effekte sieben bis neun Tage nach Beendigung einer 24-stündigen Levosimendaninfusion anhalten können [104]. Nach Beendigung einer 24-stündigen Infusion von Levosimendan wird das Maximum an Metabolitenkonzentration ein bis vier Tage später erreicht.

1.2.3 Dosisempfehlungen

Eine Therapie mit Levosimendan kann laut Empfehlung mit einem 10-minütigen Bolus von 6 bis 24 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ beginnen, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0.05 bis 0.2 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ über 24 Stunden [105].

Für den Fall, dass Patienten an einer Hypotonie leiden (systolischer Blutdruck < 90 mmHg), kann entweder die Bolusgabe entfallen oder es

besteht die Möglichkeit, niedrig dosiertes Noradrenalin zusätzlich zu verabreichen [106, 107].

Sollten außerdem Anzeichen eines Volumenmangels erscheinen, ist es sinnvoll, eine vorsichtige Flüssigkeitsapplikation unter adäquatem Monitoring in Betracht zu ziehen. In den meisten Fällen zeigen die Patienten eine Verbesserung der hämodynamischen Funktion innerhalb der folgenden 24 Stunden, was sich durch eine Vermehrung der Urinausscheidung und eine signifikante Senkung des PCWP (Pulmonary Capillary Wedge Pressure) bemerkbar macht [108].

1.2.4 Verträglichkeit und Nebenwirkungen

Levosimendan wird üblicherweise von Patienten mit mittlerer bis schwerer Herzinsuffizienz - mit einer mit Placebo vergleichbaren Gesamthäufigkeit unerwünschter Wirkungen von 17-29% (Placebo 17-20%) - gut vertragen. Die meisten - bisher beobachteten - unerwünschten Wirkungen beruhen auf seiner Eigenschaft als Vasodilatator und sind dosisbezogen. Sie umfassen Kopfschmerzen (5% der Patienten), Hypotonie (5% der Patienten), Schwindel (1-10% der Patienten) und Übelkeit (1-10% der Patienten) [109, 110, 111]. In Bezug auf die laborchemischen Parameter zeigte sich auch ein leichter Abfall der Erythrozytenzahl und der Hämoglobinkonzentration [109].

1.2.5 Kombination mit anderen Medikamenten

In diversen Studien wurde gezeigt, dass die Kombination von Levosimendan und Dobutamin bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sicher und effektiv ist. Es wurde sogar eine Verstärkung der hämodynamischen Wirkung von Dobutamin beobachtet [112].

Obwohl eine gleichzeitige Betablocker-Therapie die inotropen und vasodilatatorischen Eigenschaften von Dobutamin herabsetzte, wurde in solch einer Situation kein Wirkungsverlust bei Therapie mit Levosimendan berichtet [113].

Levosimendan kann auch in Kombination mit Noradrenalin bei Patienten mit initial niedrigem systolischem Blutdruck appliziert werden, um eine adäquate Organ- und Gewebepfusion aufrecht zu erhalten [113, 114].

1.2.6 Aktuelle Studienlage zu Levosimendan in der Therapie der akuten schweren Herzinsuffizienz aus internistischer Sicht

Mehrere große Studien haben sich in den vergangenen Jahren mit der Wirkung von Levosimendan bei akuter Herzinsuffizienz beschäftigt.

Nieminen et al. etablierten 2000 in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 151 Patienten mit stabiler ischämiebedingter Herzinsuffizienz (überwiegend NYHA III) die Dosierung. Die hier eingeschlossenen Patienten wurden mit einem Bolus von 3-36 µg/kg über 10 min, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,05-0,6 µg/kg/min behandelt [109].

Darüber hinaus wurden von Slawsky et al. 2000 in einer weiteren randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie an 146 Patienten, die aufgrund einer dekompensierten Herzinsuffizienz, welche in 60% der Fälle durch eine koronare Herzerkrankung und in 40% der Fälle im Rahmen einer dilatativen Kardiomyopathie verursacht wurde, die Erhöhung, Erhaltung und Beendigung der Levosimendandosierung eruiert. Die hier eingeschlossenen Patienten erhielten eine kontinuierliche Infusion von 0,1 bis 0,4 µg/kg/min. Diese Studie wurde in drei Phasen unterteilt. Während der ersten 6 Stunden wurde die Levosimendangruppe mit 98 Patienten mit der Placebogruppe mit 48 Patienten verglichen. Die zweite Phase beinhaltete

den Zeitraum von 6 bis 24 Stunden, während welcher die Levosimendangruppe die Studienmedikation weiter erhielt. In Phase drei wurden die Patienten nach 24 Stunden doppelblind in eine erneute Placebo- oder Verumgruppe randomisiert und 48 Stunden weiterbehandelt [104, 110].

LIDO (The Levosimendan versus Dobutamine Study)

Die LIDO-Studie im Jahr 2002 verglich in doppelblindem, randomisiertem Studiendesign in 26 Zentren in 11 europäischen Ländern Dobutamin mit Levosimendan bei 203 eingeschlossenen Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und Symptomen eines Low-output-Syndroms.

In die Levosimendan-Gruppe wurden 103 Patienten randomisiert. Die Dobutamin-Gruppe umfasste 100 Patienten.

Die Levosimendan-Gruppe erhielt unter kontinuierlichem hämodynamischem Monitoring eine Loading-Dose Levosimendan von 24 µg/kg über 10 min als intravenöse Infusion, auf welche eine kontinuierliche intravenöse Infusion von 0,1-0,2 µg/kg/min über 24 Stunden folgte. Dobutamin wurde ohne Initialdosis mit einer kontinuierlichen Dosis von 5 µg/kg/min über 24 Stunden verabreicht.

Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten bzw. der Nachweis einer hämodynamischen Verbesserung definiert. Dieser wurde bei 28% (29 Patienten) der Levosimendan- und bei 15% (15 Patienten) der Dobutamin-Gruppe erreicht.

In einem weiteren Endpunkt wurde die Mortalität innerhalb der ersten 31 Tage bzw. nach 180 Tagen nach Verabreichung von Levosimendan beleuchtet.

In beiden Fällen konnte eine deutlich geringere Mortalitätsrate in der Levosimendan-Gruppe gezeigt werden (7,81% vs. 17% bzw. 26% vs. 38%).

In Hinblick auf die Hospitalisierungsrate war diese in der Levosimendan-

Gruppe vergleichsweise geringer (133 Tage vs. 157 Tage).

In einer Subanalyse der LIDO-Studie wurde beobachtet, dass der Einsatz von Betablockern die hämodynamisch günstigen Wirkungen von Levosimendan nicht negativ beeinflusst [113].

RUSSLAN (The Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure Due to an Acute Myocardial Infarct)

Ebenfalls im Jahr 2002 untersuchten Moiseyev et al. in der doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten und im Parallelgruppen-Design angelegten RUSSLAN-Studie die Sicherheit und Effizienz von Levosimendan in verschiedenen Dosierungen bei 504 Patienten mit Linksherzversagen nach akutem Myokardinfarkt.

Die Verumgruppe erhielt einen Bolus von 6-24 µg/kg über 10 min, gefolgt von einer 6-stündigen Infusion Levosimendan in 4 steigenden Dosierungen (0,1 – 0,4 µg/kg/min). Invasive hämodynamische Parameter wurden nicht erhoben.

Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten von Komplikationen, wie signifikante Hypotonie oder myokardiale Ischämie, definiert.

In den fünf Behandlungsgruppen wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des primären Endpunktes beobachtet. In der gewählten Höchstdosierung mit einem Bolus von 24 µg/kg Körpergewicht und anschließender kontinuierlicher Infusion von 0,4 µg/kg/min zeigte sich im Vergleich zu der die Höchstdosis erhaltenden Placebogruppe ein häufigeres Auftreten von Hypotension und myokardialer Ischämie.

Die sekundären Endpunkte umfassten Mortalitätsrisiko, Verschlechterung der Herzinsuffizienz, Symptomkontrolle der Herzinsuffizienz und Langzeitmortalität.

Die Levosimendangruppe wies ein geringeres Mortalitätsrisiko (11.7% vs. 19.6%) auf, eine Reduktion, die nach 6 Monaten erhalten blieb. Eine Dosisabhängigkeit fand sich bei der Mortalität nicht.

Auch die Anzahl an Patienten, bei denen sich die Herzinsuffizienz weiter verschlechterte, war geringer als in der Placebogruppe [111].

REVIVE (Randomized EValuation of Intravenous LeVosimendan Efficacy I und II)

Die REVIVE-Studien im Zeitraum 2003-2005, welche doppelblind und placebokontrolliert angelegt waren, wurden hauptsächlich in den USA durchgeführt.

REVIVE I

REVIVE I war als Pilotstudie angelegt, deren Ergebnisse im Wesentlichen zur Konzeption von REVIVE II gedacht waren. Sie schloss 100 Patienten mit akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz (mittlere Ejektionsfraktion 20%) ein. Levosimendan wurde mit Placebo verglichen.

Der primäre Endpunkt wurde hier als gemischter Endpunkt definiert, der den klinischen Zustand der eingeschlossenen Patienten mittels 3 Kategorien (verbesserter Zustand, unveränderter Zustand und verschlechterter Zustand) nach 24 Stunden und nach 5 Tagen klassifizierte. Hier konnte keine statistisch signifikante Überlegenheit von Levosimendan versus Placebo beobachtet werden.

In die prospektive, randomisierte und doppelblinde REVIVE II-Studie wurden 600 Patienten einbezogen, die wegen einer akuten Dekompensation ihrer Herzinsuffizienz hospitalisiert waren. Einschlusskriterien waren eine Auswurf fraktion von weniger als 35% und Atemnot in Ruhe trotz Behandlung mit intravenösen Diuretika [115].

REVIVE II

In der anschließend folgenden prospektiven, doppelblinden, placebo-kontrollierten Pivotal-Studie (pivotal study = Schlüsselstudie) REVIVE II wurde Levosimendan versus Placebo an 600 Patienten mit akut dekomensierter chronischer Herzinsuffizienz (mittlere EF rund 23%), die stationär aufgenommen wurden und trotz Verabreichung intravenöser Diuretika weiterhin eine Ruhedyspnoe aufwiesen, untersucht. Alle Patienten wurden vor der Aufnahme mit intravenösen Diuretika therapiert, und etwa ein Viertel erhielt intravenöse Vasodilatoren oder positive Inotropika.

Die Verumgruppe erhielt eine 10-minütige Initialdosis von 6-12 µg/kg Levosimendan - gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 0,05–0,2 µg/kg/min. für bis zu 24 Stunden zusätzlich zur Standardtherapie.

Der Endpunkt entsprach weitestgehend jenem aus REVIVE I und stellte ebenfalls einen gemischten klinischen Endpunkt dar - mit Bewertung des klinischen Benefits, in welche sowohl die Beurteilung des behandelnden Arztes als auch die des Patienten einfluss. Ein zusätzlicher Messzeitpunkt 6 Stunden nach Infusionsbeginn wurde außerdem bewertet.

Das Ergebnis für den primären Endpunkt zeigte sich statistisch signifikant ($p=0,015$) zugunsten des Kalzium-Sensitizers. Unter Levosimendan verbesserten sich mehr Patienten in ihrem klinischen Wohlbefinden als unter alleiniger Standardtherapie (19,4% vs. 14,6%,).

Außerdem konnte bei weniger Patienten unter Levosimendan eine Verschlechterung zum Vergleichsarm beobachtet werden (19,4% vs. 27,2%, $p<0,015$).

Innerhalb der sekundären Endpunkte wurde unter Levosimendanthherapie nach 24 Stunden eine statistisch signifikante Reduktion der Plasma-BNP-Konzentration beobachtet. Außerdem zeigte sich eine kürzere Verweildauer in der Klinik von 7 vs. 8,9 Tagen. Darüber hinaus benötigten weniger Patienten unter Levosimendan eine zusätzliche Interventionstherapie.

Die Gesamtmortalität erwies sich in den ersten 90 Tagen in der Levosimendan-Gruppe numerisch höher als unter Placebo (15% versus 12%). In einer Post-hoc-Analyse wurde dann gezeigt, dass ein systolischer Blutdruck < 100 mmHg bzw. ein diastolischer Blutdruck < 60 mmHg vor Therapiebeginn das Mortalitätsrisiko erhöhten [107].

CASINO Studie (The Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low-Output Heart Failure Study)

In der doppelblinden, randomisierten CASINO-Studie untersuchten Zairis et al. 2004 die Behandlung der dekompensierten Herzinsuffizienz mit low-output failure (NYHA-Stadium IV, EF $<35\%$) mit Levosimendan vs. Dobutamin bzw. Placebo.

Ursprünglich war diese Untersuchung für 600 Probanden ausgelegt.

Der primäre Endpunkt wurde als Kombination von Tod oder Rehospitalisierung infolge einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz festgelegt. Die Mortalität wurde nach einem bzw. nach sechs und zwölf Monaten evaluiert.

Aufgrund eines Überlebensvorteils in der Levosimendan-Gruppe, was eine Zwischenanalyse der Daten ergab, wurde die Studie nach 299 Patienten nach 6 Monaten vorzeitig abgebrochen.

Bereits nach einem Monat stellten sich Unterschiede in der Mortalität heraus, die unter Levosimendan 6,1%, unter Placebo 8,2% und unter Dobutamin 12,8% ($p=0,04$ für Dobutamin vs. Placebo) betrug. Nach sechs Monaten betrug die Mortalität unter Levosimendan 15,3%, unter Placebo 24,7% und unter Dobutamin 39,6% ($p=0,0001$ für Levosimendan vs. Dobutamin, $p=0,04$ für Levosimendan vs. Placebo, $p=0,04$ für Placebo vs. Dobutamin).

Hier konnte also bewiesen werden, dass Levosimendan die Prognose bei Patienten mit Low-Output-Syndrom verbessert [116].

SURVIVE (Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support)

In der doppelblinden, randomisierten SURVIVE-Studie verglichen Mebazaa et al. 2007 Levosimendan mit dem Standardinotropikum Dobutamin an einem Kollektiv von 1327 Patienten, die mit akut dekompensierter schwerer Herzinsuffizienz stationär aufgenommen wurden und aufgrund unzureichenden Ansprechens auf intravenöse Diuretika und/oder Vasodilatoren einer intravenösen inotropen Unterstützung bedurften.

Levosimendan wurde als Initialdosis von 12 Mikrogramm/kg über 10 Minuten appliziert, anschließend erfolgte eine kontinuierliche Infusion von 0,05-0,2 µg/kg/min über maximal 24 Stunden; Dobutamin wurde in einer Dosierung von zumindest 5 µg/kg/min über 24 Stunden gegeben; die Infusion konnte jedoch fortgesetzt werden, solange es klinisch angezeigt war.

Als primärer Endpunkt wurde die Gesamtmortalität nach 180 Tagen definiert. Hierbei konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Levosimendan und Dobutamin festgestellt werden (26,1% bzw. 27,9%, Hazard Ratio 0,91, 95%-KI: 0,74 bis 1,13; p= 0,401). Der Überlebensvorteil mit Levosimendan behandelter Patienten konnte somit nicht bestätigt werden.

Bei den sekundären Endpunkten wurde, wie auch in REVIVE, unter Kalzium-Sensitizer eine statistisch signifikante Reduktion der Plasma-BNP-Konzentration nach 24 Stunden beobachtet. Die weiteren sekundären Endpunkte (u.a. Symptombewertung nach 24 Stunden; Verkürzung des Krankenhausaufenthalts im Rahmen der 180 Tage) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Dobutamin [106].

In einer Folgearbeit, die 2009 publiziert wurde, konnten Mebazaa et al. jedoch eine am Tag 5 signifikant niedrigere Mortalitätsrate der

Levosimendangruppe, in der die Patienten unter einer Therapie mit Betablockern standen, aufzeigen [117]. Ähnliche Zusammenhänge wurden bereits in der LIDO-Studie beobachtet.

BELIEF

In der 2008 in Brasilien publizierten BELIEF-Studie wurden über ein Jahr 115 Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese (ischämisch, idiopathisch, Morbus Chagas etc.), die trotz optimaler oraler Standardtherapie einer stationären intravenösen Therapie bedurften, beobachtet.

Levosimendan wurde über einen Zeitraum von 24 Stunden mit oder ohne Bolusvorgabe verabreicht.

Das vorgegebene Therapieziel wurde als klinische Stabilisierung mit nachfolgender Entlassung aus der stationären Versorgung - ohne Bedarf einer zusätzlichen inotropen oder vasoaktiven Unterstützung - definiert. Dieses wurde bei 79% der Patienten erreicht, bei 21% nicht.

Die Gabe eines Bolus spielte hierbei keine Rolle; vielmehr trat bei jenen 20% der Patienten, die nur die Dauerinfusion erhielten, seltener ein relevanter Blutdruckabfall auf.

In der durchgeführten Multivarianzanalyse stellte sich ein niedriger Blutdruck, welcher vor oder während der Levosimendanthherapie auftrat, als unabhängiger Faktor für die Notwendigkeit einer längeren Hospitalisierung mit zusätzlich erforderlichen Maßnahmen heraus.

Diskutiert wurde hier, ob die Gabe eines Bolus unbedingt sinnvoll sei, da der therapeutische Wirkspiegel von Levosimendan nach 3-4 Stunden auch ohne Bolus aufgebaut wird und somit bei erniedrigten Blutdruckwerten ein weiterer Blutdruckabfall umgangen werden kann [118].

1.3 Fragestellung der Arbeit

In den vergangenen Jahren zeichnete sich ein Paradigmenwechsel im Ansatzpunkt der pharmakologischen Behandlung des kardiogenen Schocks ab: Der Schwerpunkt verlagerte sich von der alleinigen Aktivierung und Steigerung der Kontraktilität, wie sie zum Beispiel durch Katecholamine erwirkt wird, zu einer stärkeren Entlastung des Ventrikels, wie diese beispielsweise durch eine relativ neue Substanzgruppe, die Kalzium-Sensitizer, erreicht wird.

In Einzelfallberichten, Fallserien und mehreren Studien konnte die Wirksamkeit des bekanntesten Vertreters aus der Gruppe der Kalzium-Sensitizer, Levosimendan, im kardiogenen Schock bereits gezeigt werden.

In der vorliegenden Arbeit wird nun retrospektiv der Einsatz von Levosimendan an Patienten der Universitätsklinik Köln sowie der Kliniken Nordoberpfalz AG analysiert, um

- die Sicherheit und Effektivität (hämodynamische Parameter),
- den Nutzen "add on" zur leitliniengerechten Basistherapie der akuten Herzinsuffizienz,
- den Einfluss auf den notwendigen Einsatz von Katecholaminen,
- den Einfluss auf den Einsatz einer mechanischen, nachlastsenkenden Therapie (IABP),
- den Therapieverlauf (Outcome)

an einem unselektierten Krankengut zu untersuchen und Erfahrungswerte für den Einsatz von Levosimendan bei kardiogenem Schock multifaktorieller Genese zu erhalten.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

In der vorliegenden retrospektiven Fallbeobachtungsuntersuchung wurden Daten von 30 konsekutiven Patienten erfasst, die im Zeitraum von 11/2004 bis 12/2007 im Uniklinikum Köln und im Zeitraum von 02/2007 bis 12/2010 im Klinikum Weiden der Kliniken Nordoberpfalz AG wegen einer akuten Herzinsuffizienz behandelt wurden und nach Ausschöpfung aller leitliniengerechten therapeutischen Maßnahmen eine additive Therapie mit dem Kalzium-Sensitizer Levosimendan erhielten. Es handelt sich hierbei um eine offene und unkontrollierte Studie, da aus ethischen Gründen weder eine Verblindung noch eine Vergleichsgruppe gegen Placebo aufgestellt werden konnte. Die anfangs genannten Definitionen der akuten Herzinsuffizienz bzw. des kardiogenen Schocks kamen zur Anwendung. Alle Patienten waren stationär und wurden aufgrund ihres kritischen Zustandes auf der Intensivstation behandelt. Die Patienten bzw. deren Betreuer wurden umfassend über die Applikation der Substanz aufgeklärt und über Wirkung, Nebenwirkungen und Gesamtkonzept genauestens unterrichtet.

Die Datenerhebung erfolgte über das Zentralarchiv der Uniklinik Köln sowie über das Zentralarchiv der Kliniken Nordoberpfalz AG - Klinikum Weiden. Die Dokumentation der Daten erstreckte sich über die Zeitspanne des klinischen Aufenthalts und endete mit Entlassung, Verlegung in ein anderes Krankenhaus oder dem Tod des Patienten. Zur Erfassung der Patienten wurden diese in chronologischer Reihenfolge durchnummeriert.

Eine Selektion des Patientenkollektivs war nicht erfolgt. Bei allen Patienten wurde nach dem Therapieregime der aktuell geltenden Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie vorgegangen [4]; Einzelfallentscheidungen wurden individuell getroffen.

2.2 Anwendung und Dosierung von Levosimendan

Verwendet wurde das Präparat Simdax® der Firma Orion mit dem Wirkstoff Levosimendan. Jeder Milliliter des Konzentrates enthält 2,5 mg der Substanz. Die Grundlage zur Herstellung einer Infusionslösung liefert eine Durchstechflasche mit 5 ml des Wirkstoffs.

Es wurden 12,5 mg des Wirkstoffs mit 500 ml 5%iger Glukoselösung zu einer 0,025 mg/ml enthaltenden Infusionslösung vermischt und gewichtsadaptiert über einen Zeitraum von 24 oder 48 Stunden appliziert.

Auf eine Bolusgabe wurde bei diesem kritisch kranken Patientenkollektiv verzichtet.

Alle Patienten erhielten Levosimendan in einer Dosierung von 0,1 µg/kg/min.

Innerhalb der ersten 8 Stunden wurde, sofern es die hämodynamische Situation erlaubte, eine Dosiserhöhung auf 0,2 µg/kg/min vorgenommen. Die Infusion der Substanz erfolgte sowohl über zentral-venöse als auch über peripher-venöse Zugänge. Bei Patienten mit leicht bis mäßig beeinträchtigter Nieren- oder Leberfunktion erfolgte entsprechende Überwachung über mindestens 5 Tage.

Aus dem Applikationszeitraum ergibt sich eine Einteilung in 2 Gruppen. Gruppe I erhielt Levosimendan über einen Zeitraum von 48 Stunden, Gruppe II wurde über 24 Stunden therapiert.

2.3 Monitoring

Die additive Behandlung mit dem Kalzium-Sensitizer erfolgte ausschließlich auf der Intensivstation. Hier konnte eine adäquate Überwachung in Form eines kontinuierlichen, nicht-invasiven und invasiven Kreislaufmonitorings gewährleistet werden. Bei allen Patienten wurden sowohl ein Standardmonitoring in Form von EKG und Pulsoxymetrie sowie ein erweitertes Monitoring, das Urinausscheidung, zentralen Venendruck und direkte intraarterielle Blutdruckmessung beinhaltete, durchgeführt. Zusätzlich kamen bei 7 Patienten ein Pulmonalarterienkatheter und bei 5 Patienten eine PICCO-Analyse (Pulse Contour Cardiac Output) der Firma Pulsion zum Einsatz.

2.4 Charakterisierung der eingeschlossenen Patienten nach Risikoprofil und Laborwerten

Neben den individuellen Angaben, wie zum Beispiel zu Alter und Geschlecht, wurde ebenso das persönliche kardiovaskuläre Risikoprofil erhoben. Außerdem erfolgte die Dokumentation früherer interventioneller oder kardiochirurgischer Maßnahmen.

Angaben zu der Dauer des Krankenhausaufenthalts, der Zeitspanne bis zur Gabe von Levosimendan und den jeweiligen Behandlungsabschnitten wurden erhoben und auf eine Zeitachse übertragen, wobei die Levosimendan-Erstgabe jeweils den Zeitpunkt Null markiert.

Die Laborparameter wurden aus den routinemäßig durchgeführten Laboruntersuchungen des Zentrallabors der Universitätsklinik Köln bzw. des Zentrallabors des Klinikums Weiden zum Zeitpunkt des Therapiebeginns und 24 Stunden nach Ende der Therapie erfasst. Hierzu zählen Elektrolyte (Na^+ , K^+), Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff) sowie die Blutbestandteile

Hämoglobin und Hämatokrit. Die Einteilung der Patienten in zwei Gruppen wurde auch hier beibehalten. Die Berechnung der glomerulären Filtrationsrate wurde nach der vereinfachten Formel der MDRD-Studie durchgeführt [119].

$$GFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \cdot \text{Serumkreatinin}^{-1,154} \cdot \text{Alter}^{-0,203} \cdot x$$

[$x = 0,742$ nur bei Frauen]; [$x = 1,21$ bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe]

GFR Glomeruläre Filtrationsrate

Abbildung 2.1: Gekürzte MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease)

Daten von Patienten, die unter einem akuten Myokardinfarkt litten, und von Patienten, deren akute Dekompensation auf dem Boden einer chronischen Herzinsuffizienz auftrat, wurden näher betrachtet.

Es wurden Alter, Geschlecht und Endstreckenveränderung im EKG dokumentiert. Zur klinischen Einschätzung der hämodynamischen Myokardinfarkt-Folgen fand die von Killip und Kimball entwickelte Klassifikation Verwendung. Anhand des Befundes der in allen Fällen durchgeführten Koronarangiographie wurde eine zusätzliche Einschätzung des Schadens am Myokard vorgenommen. Darüber hinaus wurden folgende kardiale Labormarker erfasst: maximal erreichte Kreatinkinase (CK_{max}), Gesamt-Kreatinkinase, Kreatinkinase Isoenzym-MB und Troponin T.

Bei den Patienten mit akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz war neben Alter und Geschlecht ebenfalls die klinische Schweregradeinteilung von Interesse. Diese wurde nach der gängigen NYHA-Klassifikation bzw. nach der Klassifikation der American Heart Association vorgenommen. Als Laborwert wurde hier insbesondere der proBNP-Spiegel erfasst.

Tabelle 2.2 gibt die Referenzbereiche des jeweiligen Labors wieder:

		Uniklinik Köln	Klinikum Weiden
Laborbefunde	Maßeinheit	Referenzbereiche	
Natrium	mmol/l	135-145	135-145
Kalium	mmol/l	3,6-4,8	3,5-5,1
Creatinin	mg/dl	0,50-1,10	0,67-1,17
Harnstoff	mg/dl	<50	11-50
Hämoglobin	g/dl	13,5-18,0	14,0-18,0
Hämatokrit	%	42-50	40-54
CK	U/l	<174	<174
CK-MB	U/l	<24	<24
Troponin T	ng/ml	<0,1	<0,04
proBNP	pg/ml	<194	84-194

Tabelle 2.1: Referenzbereiche der erfassten Laborwerte

2.5 Nicht-invasiv gemessene hämodynamische Parameter

Zur Beurteilung des kardiovaskulären Zustands und Verlaufs wurden Herzrhythmus, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Diurese und Flüssigkeitsbilanzierung in Abhängigkeit von den Messzeitpunkten 0, 8, 12, 24, 48 Stunden und 24 Stunden nach Ende der Levosimendantherapie dokumentiert. Die Bestimmung des Herzrhythmus erfolgte anhand von EKG-Aufzeichnungen.

Der Schockindex wurde mit Hilfe der Formel $\frac{\text{Herzfrequenz}}{RR_{syst.}}$ errechnet.

Eine weitere Berechnung wurde zur Ermittlung des mittleren arteriellen Drucks nach der Formel $MAD = RR_{diast} + \frac{1}{3} * (RR_{syst} - RR_{diast})$ für periphere Gefäße durchgeführt.

2.6 Invasiv gemessene hämodynamische Parameter

Zur Diagnose des Gesamtzustandes des Patienten und als Entscheidungsfindung für die Therapieplanung erfolgte bei ausgewählten Patienten (n=12; 40 %) auch ein invasives hämodynamisches Monitoring mit einem Swan-Ganz-Katheter bzw. mit einer PICCO-Analyse. Eine Dokumentation, warum eines der Verfahren im Einzelfall bevorzugt wurde, ist nicht vorgenommen worden. Die Initiierung des Monitorings erfolgte stets bereits vor der Levosimendangabe, jedoch ohne von ihr initiiert zu sein.

2.6.1 Swan-Ganz-Katheter

Bei der Ermittlung des Cardiac Index (CI), des pulmonalkapillären Verschlussdrucks (PCWP), des zentralvenösen Drucks (ZVD) und des total peripheren Widerstands (TPR) kam in sieben Fällen ein Vier-Lumen-Thermodilutionskatheter nach Swan-Ganz zum Einsatz.

Dieser wurde nach Positionierung im Stamm der Arteria pulmonalis mit einem HZV-Computer verbunden und ermittelte über einen externen Druckwandler den PCWP. Anschließend erfolgte die Injektion von 20 ml gekühlter Kochsalzlösung. In der Nähe der Katheterspitze wurde die erwärmte Lösung vom Thermistor registriert und der Rechner ermittelte dann aus dem Verdünnungsgrad das Herzzeitvolumen. Abbildung 2.2 beschreibt die hier verwendete Indikator-dilutionsformel nach Stewart-Hamilton.

$HZV = \frac{V * (TB - TI)}{\int \Delta TB * dT} * K$	<p>V= Injektatvolumen</p> <p>TB= Bluttemperatur</p> <p>TI= Injektattemperatur</p> <p>$\int \Delta TB * dT$ = Fläche unter der Thermodilutionskurve bzw. Veränderung der Bluttemperatur als Funktion der Zeit</p> <p>K= Kalibrierungsfaktor</p>
---	---

Abbildung 2.2: Stewart-Hamilton-Methode [120]

2.6.2 Die PICCO-Methode

Bei der Messung von Cardiac Index (CI) und systemisch vaskulärem Widerstandsindex (SVRI) wurde in fünf Fällen das PICCO-System (*Pulse Contour Cardiac Output*, dt. Pulskontur-Herzzeitvolumen) der Firma Pulsion Medical Systems verwendet. Zur Durchführung der Thermodilution wurde ein festgelegtes Volumen gekühlter isotonischer Kochsalzlösung möglichst schnell zentralvenös injiziert. Der HZV-Computer registrierte den Temperaturverlauf, der stromabwärts im arteriellen System entstand. Die Injektattemperatur wurde direkt an einem Temperaturfühler am ZVK gemessen.

Nach Eingabe von Körpergewicht und Größe wurden die auf die Körperoberfläche bezogenen Parameter wie der Cardiac Index errechnet.

2.6.3 Zentralvenöser Katheter

Die kontinuierliche Messung des zentralvenösen Drucks wurde bei 16 Patienten mit Hilfe einer elektrischen Messung mittels Transducer durchgeführt und in der Einheit mmHg angegeben. Dies erfolgte durch Nutzung eines mehrlumigen zentralvenösen Katheters.

2.7 Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)

Bei den Patienten mit IABP wurde das Modell „Acat 1 plus“ der Firma Arrow International verwendet. Die IABP wurde mittels Seldingertechnik (z.B. über die Arteria femoralis) in der Aorta descendens direkt unterhalb des Abganges der linken Arteria subclavia und oberhalb des Abganges der Nierenarterien angelegt.

2.8 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurden der arithmetische Mittelwert und der dazugehörige Standardfehler aus den jeweiligen Einzelwerten berechnet (n = Anzahl der Experimente). Deren Ermittlung erfolgte unter Zuhilfenahme der Funktionen von Microsoft Excel. Alle Angaben erfolgen als Mittelwert (MW) \pm Standardabweichung (SD).

Zur Datenauswertung und graphischen Darstellung dienten die Software-Programme Microsoft Excel 2011 für MAC und Word 2011 für MAC.

3 Ergebnisse

3.1 Angaben zum Patientenkollektiv

3.1.1 Patientencharakteristika und Ätiologie der akuten Herzinsuffizienz

Tabelle 3.1 gibt einen Gesamtüberblick über die ausgewerteten Patienten und deren Outcome.

3. Ergebnisse

Pat.-Nr.	Ursache der akuten Herzinsuffizienz	Kardiogener Schock	Outcome
1	Akuter Myokardinfarkt	ja	Verlegung Heimatkrankenhaus
2	Akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz	nein	Entlassung
3	Akuter Myokardinfarkt	ja	Reha-Einrichtung
4	Akuter Myokardinfarkt	ja	Verstorben
5	Akuter Myokardinfarkt	ja	Verstorben
6	Akuter Myokardinfarkt	ja	Verstorben
7	Akuter Myokardinfarkt	ja	Verlegung Heimatkrankenhaus
8	Akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz	nein	Entlassung
9	Akuter Myokardinfarkt	ja	Reha-Einrichtung
10	Akuter Myokardinfarkt	ja	Reha-Einrichtung
11	Akuter Myokardinfarkt	ja	Entlassung
12	Akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz	nein	Verlegung Heimatkrankenhaus
13	Akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz	nein	Entlassung
14	Akutes Rechtsherzversagen bei COPD	nein	Verlegung Heimatkrankenhaus
15	Akuter Myokardinfarkt	ja	Reha-Einrichtung
16	Akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz	nein	Entlassung
17	Akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz	nein	Verlegung Heimatkrankenhaus
18	Akuter Myokardinfarkt	ja	Verstorben
19	Akutes Rechtsherzversagen bei fulminanter Lungenembolie	nein	Verstorben
20	Akuter Myokardinfarkt	ja	Entlassung
21	Biventrikuläre kardiale Dekompensation; akutes Nierenversagen	nein	Entlassung
22	Akuter Myokardinfarkt	ja	Verstorben
23	Akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz	nein	Entlassung
24	Akuter Myokardinfarkt	ja	Reha-Einrichtung
25	Akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz	nein	Entlassung
26	Akuter Myokardinfarkt	ja	Entlassung
27	Akuter Myokardinfarkt	ja	Verlegung Herz-Thorax-Chirurgie
28	Akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz	nein	Entlassung
29	Akuter Myokardinfarkt	ja	Entlassung
30	Single ventricle Syndrom	nein	Entlassung

Tabelle 3.1: Gesamtüberblick über die ausgewerteten Patienten

Das betrachtete Patientenkollektiv umfasste 5 Frauen (17%) und 25 Männer (83%) im Alter von 42-88 Jahren (mittleres Alter: 66 ±10 Jahre). Die Verteilung auf die beiden Therapiegruppen ist folgender Tabelle zu entnehmen:

Parameter	Gesamt (n=30)	Gruppe I (n=14)	Gruppe II (n=16)
Alter, Jahre (MW±SD)	66,3 ±10,6 (42 Jahre- 88 Jahre)	66,50±10,69 (42 Jahre-84 Jahre)	66,19±10,51 (48 Jahre-88 Jahre)
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	5 (16,67)	2 (6,67)	3 (10)
Männlich	25 (83,33)	12 (40)	13 (43,3)

Tabelle 3.2: Patientencharakteristika

Die Gründe der akuten Hospitalisierung waren heterogen, wobei eine primär kardiale Genese bei 27 Patienten (90%) anzugeben ist. Mehr als die Hälfte der Patienten (n=17; 57%) wurde mit einem akuten Myokardinfarkt stationär aufgenommen. 9 weitere Aufnahmen (30%) erfolgten aufgrund einer bestehenden akuten Dekompensation bei vorbekannter chronischer Herzinsuffizienz. Bei 2 Patienten (6%) entwickelte sich ein akutes Rechtsherzversagen, wobei einer davon eine fulminante Lungenembolie erlitt und die zweite Patientin bei langjährig bestehender, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und pulmonalerterieller Hypertonie (PAH) global kardial dekompensierte. Eine Patientin zeigte eine akute Zustandsverschlechterung in Folge eines kongenitalen Single-Ventricle-Syndroms mit bereits vorbekannter eingeschränkter Pumpfunktion. Ein Patient erlitt eine biventrikuläre Dekompensation im Rahmen eines akuten Nierenversagens.

Ätiologie, n (%)	Gesamt	Gruppe I (n=14)	Gruppe II (n=16)
Akuter Myokardinfarkt	17 (56,67)	9 (30)	8 (26,67)
Akut dekompensierte chronische Herzinsuffizienz	9 (30)	3 (10)	6 (20)
Single-Ventricle- Syndrom	1 (3,33)	-	1 (3,33)
Rechtsherzinsuffizienz bei COPD und PAH	1 (3,33)	1 (3,33)	-
Lungenembolie	1 (3,33)	1 (3,33)	-
Akutes Nierenversagen	1 (3,33)	-	1 (3,33)

Tabelle 3.3: Ätiologie der akuten Herzinsuffizienz; n=Anzahl der Patienten

3.1.2 Risikoprofil des Patientenkollektivs

Alle Patienten wiesen ein kardiales Risikoprofil auf. Im beobachteten Patientenkollektiv fanden sich 19 Patienten (63%) mit arterieller Hypertonie, 9 dokumentierte Diabetiker (30%) und 8 Patienten (27%) mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Die Angaben zu Nikotinabusus, Familienanamnese und Lipidstoffwechselstörungen bzw. zur Quantifizierung im Falle einer bestehenden Adipositas waren unvollständig und nur bei den Patienten mit akutem Myokardinfarkt ausreichend dokumentiert. Angaben über die Einstellung von kardiovaskulären Risikofaktoren oder auch mögliche Incompliance bestanden nicht.

Die Verteilung der dokumentierten Risikofaktoren auf die Gruppen I und II war nahezu gleichmäßig. Ebenso fanden sich keine geschlechtsspezifischen Auffälligkeiten. Bei einem Patienten fehlten Angaben über etwaige Risikofaktoren in toto.

Eine Profilerstellung war in Folge inkompletter Datenlage lediglich bei den Patienten mit Myokardinfarkt möglich. Abbildung 3.1 zeigt die erfassten Hauptrisikofaktoren in Abhängigkeit vom Geschlecht.

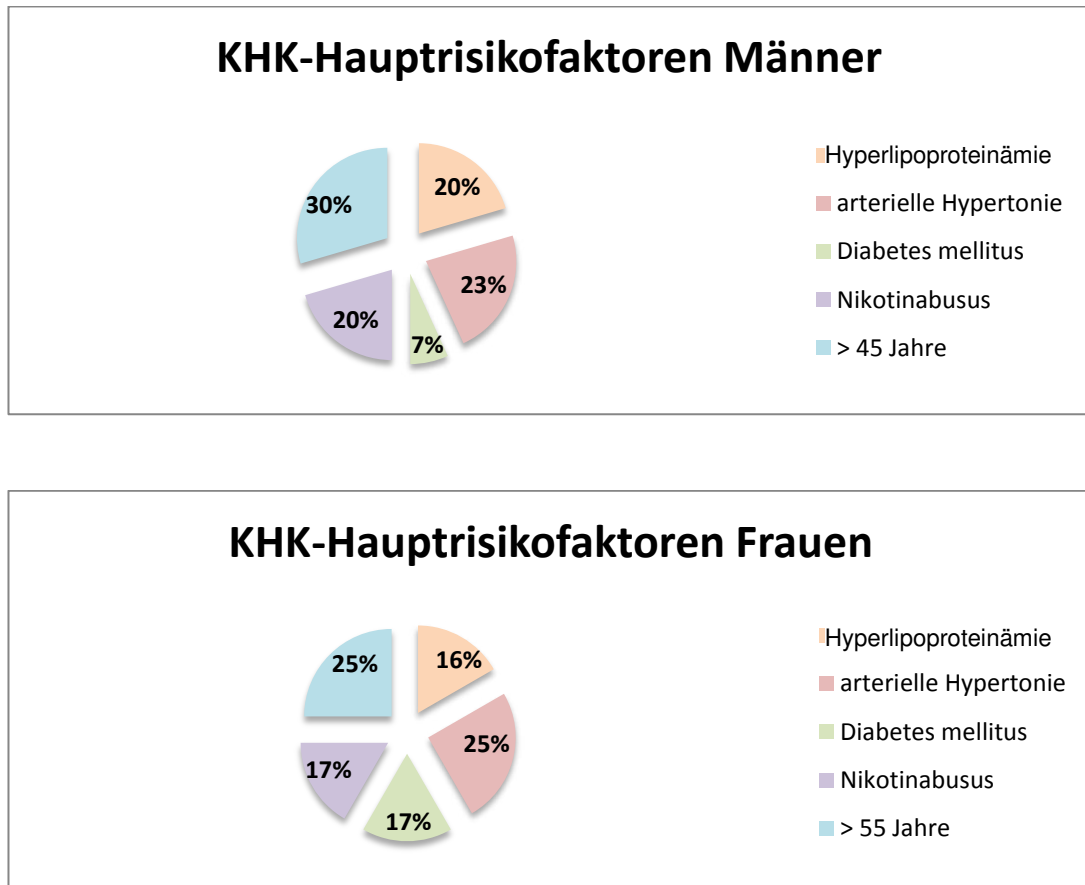


Abbildung 3.1: Haupttrisikofaktoren für eine koronare Herzerkrankung

3.1.2.1 Patienten mit akutem Myokardinfarkt

Im Patientenkollektiv befanden sich insgesamt 57% Patienten (n=17) mit einem akuten Myokardinfarkt. Davon wiesen 18% (n=3) Patienten einen Nicht-ST-Hebungs-Infarkt (NSTEMI) und 82 % (n=14) einen ST-Hebungs-Infarkt (STEMI) auf.

Die Anzahl und Lokalisation der betroffenen Koronargefäße wird in Tabelle 3.3 bzw. 3.4 näher aufgezeigt. Anteilsmäßig am häufigsten führte mit 65% (n=11) eine schwere 3-Gefäßerkrankung, mit 29% (n=5) eine 2-Gefäßerkrankung und mit 6% (n=1) ein einzeln betroffenes Koronargefäß zum kardiogenen Schockereignis.

Anzahl betroffener Koronargefäße, n (%)	Gesamt n=17	Gruppe I	Gruppe II
1-Gefäßerkrankung	1 (5,88)	1 (5,88)	-
2-Gefäßerkrankung	5 (29,41)	1 (5,88)	4 (23,53)
3-Gefäßerkrankung	11 (64,71)	7 (41,18)	4 (23,53)
CK _{max} U/l	3345,82 (±2748,19)	3211,89 (±2756,28)	3496,5 (±2898,91)

Tabelle 3.4: Verteilung nach Anzahl der Gefäßpathologien;
n= Anzahl der Patienten

Betroffenes Koronargefäß; n	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II
LCA	2	0	2
LAD=RIVA	15	7	8
RCX	10	5	5
RCA	10	6	4
RIVP	3	3	0

Tabelle 3.5: Betroffene Koronargefäße

Bei 10 Patienten (33%) war eine koronare Herzerkrankung bereits langjährig vorbekannt. Sie hatten bereits in der Vorgeschichte (innerhalb der letzten 10 Jahre) im Rahmen von Infarktgeschehnissen eine PTCA mit Stenting erhalten. Bei 3 Patienten (30 %) war außerdem eine operative Myokardrevaskularisation durchgeführt worden, wobei bei einem Patienten eine 3-fach- und bei einem weiteren eine 4-fach-Bypass-Operation erfolgt war.

Alle 17 Patienten mit akutem Myokardinfarkt erfüllten die Kriterien für ein Killip-Stadium IV, was einem kardiogenen Schock entspricht. 9 Patienten mit akutem Infarkt gehörten Patientengruppe I an und 8 der Patientengruppe II. Killip-Stadium III, II und I waren nicht vertreten (Tabelle 3.5).

Risikoabschätzung: akuter Myokardinfarkt Klassifikation nach Killip, n (%)	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II
I	-	-	-
II	-	-	-
III	-	-	-
IV	17 (100)	9 (52,94)	8 (47,06)

Tabelle 3.6: Killip-Klassifikation der Patienten mit akutem Myokardinfarkt

Die Herzenzymmarker CK sowie CK-MB, die im Gegensatz zum proBNP-Wert im Zeitverlauf vorlagen, spiegelten die Schwere des Myokardschadens wieder. Sie differierten wenig im Vergleich der beiden Gruppen I und II; es zeigten sich jedoch deutliche Unterschiede innerhalb der Gruppen (Tabelle 3.6). Der initiale Messwert der CK befand sich im Mittel bei 3345,82 U/l ($\pm 2748,19$).

Alle 5 verstorbenen Patienten, die der Infarktgruppe zuzuordnen waren, wiesen eine schwere koronare Mehrgefäßerkrankung auf. Bei 4 Patienten bestand eine 3-Gefäß-KHK, in einem Fall ein relevanter RIVA-Verschluss.

3.1.2.2 Patienten mit akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz

Im untersuchten Kollektiv befanden sich 9 (30%) Patienten, die aufgrund einer akuten Dekompensation bei chronischer Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden. Alle waren männlich mit einem Durchschnittsalter von 63 Jahren (48-88 Jahre). Alle 9 Patienten erfüllten die Bedingungen des Stadiums D laut AHA und waren aufgrund ihres klinischen Erscheinungsbildes der NYHA-Klasse IV zuzuordnen.

6 Patienten (20 %) des Gesamtkollektivs wurden in Anbetracht des resultierenden Pumpversagens zur Herztransplantation gelistet. Davon wurden 3 Patienten bei Eurotransplant unter „high urgency“ geführt.

Insgesamt wurden 3 Patienten in Gruppe I über 48 Stunden und 6 Patienten in Gruppe II über 24 Stunden mit Levosimendan behandelt.

Eine Verlaufsbewertung anhand des proBNP-Werts war insbesondere bei Gruppe I nicht möglich, da in den meisten Fällen nur ein Einzelwert nach Levosimendangabe vorlag. Gruppe II zeigte einen Rückgang des BNP-Spiegels von durchschnittlich 8224 pg/ml auf 6661 pg/ml nach Therapieende. Eine sehr große Standardabweichung schmälert jedoch deutlich die Interpretation.

proBNP pg/ml	Gesamt		Gruppe I		Gruppe II	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD
VOR	13550	12704,39	2890	0	17103,33	12833,44
24 NACH	9698,25	8634,14	-	-	9698,25	8634,14

Tabelle 3.7: proBNP-Verlauf bei Patienten mit akut dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz

3.1.2.3 Patienten mit anderer Genese der akuten Herzinsuffizienz

Bei 2 Patienten (6%) war primär ein akutes Rechtsherzversagen festzustellen.

Ein 61-jähriger Patient ohne vorbekannte Risikofaktoren war mit fulminanter Lungenembolie bereits in einem anderen Krankenhaus aufgenommen worden und unter Reanimationsbedingungen einer systemischen Lysetherapie zugeführt worden. Mit dokumentiert schlechten Kreislauf- und Beatmungsbedingungen sowie unter hochdosierter Katecholamintherapie war dann eine Zuverlegung zur intensivmedizinischen Weiterbehandlung erfolgt. Die vorbestehende Globalinsuffizienz hatte unter der Levosimendangabe eine hämodynamische Verbesserung erfahren, so dass die Katecholamingaben reduziert werden konnten; ca. 2 Wochen nach

Levosimendangabe erfolgte eine Extubation. Der Patient verstarb dann aber 23 Tage nach Levosimendangabe an den Folgen eines Stammganglieninfarkts mit zentralem Atemstillstand.

Die zweite Patientin war 79 Jahre alt und dekompensierte bei langjährig bestehender COPD und pulmonalarterieller Hypertonie. Im weiteren Verlauf entwickelte sie zudem ein prärenales Nierenversagen mit Anurie und wurde aus einem anderen Krankenhaus zur Hämodialyse und intensivmedizinischen Weiterbetreuung aufgenommen. Aufgrund der schweren dekompensierten Rechtsherzinsuffizienz war die Patientin anfangs hoch katecholaminpflichtig. Nach kombinierter Therapie mit Levosimendan und CVVH konnten die Katecholamine reduziert und es konnte die Ausscheidungsbilanz zunehmend gebessert werden. Nach 10 Tagen konnte die Patientin in deutlich gebesserem kardiopulmonalen Zustand auf Normalstation und somit in das zuweisende Krankenhaus zurückverlegt werden.

Eine Patientin zeigte eine akute Zustandsverschlechterung in Folge eines kongenitalen Single-Ventricle-Syndroms mit bereits vorbekannter eingeschränkter Pumpfunktion, pulmonalarterieller Hypertonie und rezidivierenden Synkopen. Nach Anpassung des Flüssigkeitsregimes und kurzfristiger intensivmedizinischer Betreuung konnte die Patientin sieben Tage nach Beendigung der Levosimendaninfusion deutlich beschwerdegebessert in die ambulante Weiterbetreuung entlassen werden.

Ein weiterer Patient erlitt eine biventrikuläre kardiale Dekompensation mit konsekutivem Fortschreiten einer bereits bestehenden Niereninsuffizienz bei polyzystischer Nierenerkrankung. Die im Vordergrund stehende zunehmende Verschlechterung der Nierenretentionsparameter konnte auch nach Therapieoptimierung mittels Diuretika, Vorlastsenkung und Bilanzierung nur zögerlich verbessert werden. Nach Durchführung einer Levosimendantherapie über 24 Stunden auf Intensivstation konnte die Rekompensation rasch vorangetrieben werden und ein deutlicher Abfall der

Nierenretentionsparameter erreicht werden. Dieser Patient konnte bereits 2 Tage nach Therapieende in deutlich gebessertem Allgemeinzustand entlassen werden.

3.1.3 Klinikaufenthalt, Dauer der intensivmedizinischen Versorgung und Zeitraum bis Therapiebeginn mit Levosimendan

Der Gesamtaufenthalt aller Patienten im Akutkrankenhaus betrug im Mittel 24,33 ($\pm 27,29$) Tage. Hiervon fielen 9,53 ($\pm 9,89$) Tage auf eine Behandlung auf der Intensivstation. Der mittlere Zeitraum von stationärer Aufnahme bis Einleitung der Therapie mit Levosimendan betrug 6,53 ($\pm 10,81$) Tage.

Behandlungsphasen n (SD)	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II	Patienten mit Myokardinfarkt	Patienten mit Herz- insuffizienz
Gesamtaufenthalt KHS (Tage \pm SD)	24,33 ($\pm 27,29$)	23,29 ($\pm 28,91$)	25,25 ($\pm 25,75$)	18,94 ($\pm 26,32$)	38,77 ($\pm 29,24$)
Aufenthalt ITS (Tage \pm SD)	9,53 ($\pm 9,89$)	8,86 ($\pm 5,74$)	10,13 ($\pm 12,40$)	10,76 ($\pm 11,56$)	6,88 ($\pm 4,72$)
Zeitraum von stat. Aufnahme bis Therapiebeginn mit LEV (Tage \pm SD)	6,53 ($\pm 10,81$)	6,86 ($\pm 12,96$)	6,25 ($\pm 8,50$)	2,11 ($\pm 2,37$)	16,44 ($\pm 15,39$)
Zeitraum von Therapieende mit LEV bis E, Verlegung, REHA, Tod (Tage \pm SD)	14 ($\pm 16,32$)	15 ($\pm 19,36$)	14 ($\pm 13,08$)	10 ($\pm 8,27$)	25 ($\pm 23,66$)

n Anzahl der Tage, SD Standardabweichung, KHS Krankenhaus, ITS Intensivstation, LEV Levosimendan, E Entlassung, REHA Rehabilitation

Tabelle 3.8: Behandlungsphasen (n=Anzahl der Tage; SD=Standardabweichung)

Die Patienten mit akuter Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz zeichneten sich durch eine längere Aufenthaltsdauer nach

Levosimendangabe aus. Sowohl die Rekompensation als auch die notwendige medikamentöse Neueinstellung erforderten einen längeren Zeitraum.

3.1.4 Baseline-Parameter vor Levosimendangabe

In der folgenden Tabelle 3.8 werden wichtige klinische Werte zu Beginn der Behandlung aufgeführt:

3. Ergebnisse

Parameter	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II
Hämodynamik- nicht-invasiv			
Herzrhythmus, n (%)			
Sinusrhythmus	20 (66,67)	8 (26,67)	12 (40)
Vorhofflimmern	10(33,33)	2 (6,67)	2 (6,67)
Kreislauf MW (SD)			
Herzfrequenz 1/min	91,10(±21,33)	95,00 (±25,91)	87,96 (±15,52)
Systolischer Blutdruck (mmHg)	92,23(±12,44)	89,64 (±9,54)	94,50 (±14,12)
Schockindex	1(±0,30)	1,06 (±0,36)	0,95 (±0,22)
Mittlerer arterieller Druck (mmHg)	63,52 (±9,56)	61,92 (±9,11)	65,48 (±9,52)
Flüssigkeitshaushalt MW (SD)			
Flüssigkeitseinfuhr (ml/h)	98,69(±47,60)	91,24 (±43,54)	104,99 (±49,91)
Flüssigkeitsausfuhr (ml/h)	73,91(±52,28)	67,08 (±52,02)	79,69 (±51,81)
Hämodynamik – invasiv			
CI	2,41 (±1,18)	2,35 (±0,53)	2,45 (±1,42)
SVRI	1892,0 (±790,03)	2087,67 (±814,89)	1745,25 (±737,54)
PCWP	18,0 (±5,73)	20,75 (±4,87)	14,33 (±4,64)
PVR	136,25 (±67,24)	109,00 (±67,71)	163,50 (±54,53)
SVR	1183,75 (±578,89)	1100,75 (±399,89)	1266,75 (±704,66)
ZVD	15,65 (±4,54)	14,11 (±3,96)	17,86 (±4,64)
Laborparameter MW(SD)			
Na⁺ mmol/l	138,50(±4,41)	138,79 (±5,47)	138,25 (±3,19)
K⁺ mmol/l	4,20 (±0,54)	4,22 (±0,60)	4,19 (±0,49)
proBNP	7631,89 (±10177,26)	2890,00 (±0)	8224,63 (±10647,14)
Kreatinin mg/dl	1,92(±1,04)	2,09 (±1,29)	1,77 (±0,72)
Harnstoff mg/dl	99,23(±67,72)	92,86 (±61,24)	104,81 (±72,46)
GFR (MDRD) ml/min	46,16(±26,87)	43,67 (±27,16)	48,34 (±26,42)
Hb g/dl	12,73(±2,13)	12,47 (±1,99)	12,96 (±2,22)
Hkt %	38,00 (±5,88)	37,35 (±4,79)	38,56 (±6,64)
Medikamente			
Katecholamine, n (%)	21 (70)	12 (40)	9 (30)
Vasodilatoren, n (%)	9(30)	4 (13,33)	5 (16,67)
Schleifendiuretika Dauerinfusion, n (%)	13(43,33)	6 (20)	7 (23,33)
Bildgebung			
Echokardiographie Pumpfunktion (qualitativ), n (%)			
Hochgradig eingeschränkt	27 (90)	13 (43,33)	14 (46,66)
Keine Angaben	3 (10)	1 (3,33)	2 (6,67)
Herzvergrößerung im Röntgen-Thorax , n (%)	19 (63,33)	8 (26,67)	11 (36,67)

n Anzahl, **MW** Mittelwert, **SD** Standardabweichung, **CI** Cardiac Index, **SVRI** systemvaskulärer Widerstandsindex, **PCWP** pulmonalkapillärer Verschlussdruck, **PVR** pulmonalvaskulärer Widerstand, **SVR** systemvaskulärer Widerstand, **ZVD** zentralvenöser Druck

Tabelle 3.9: Baseline-Werte der Patienten zu Therapiebeginn

3.2 Einfluss der Levosimendangabe auf den Verlauf

3.2.1 Analyse nicht-invasiv ermittelter hämodynamischer Parameter

3.2.1.1 Herzrhythmus und Herzfrequenz

Im Gesamtkollektiv waren in Abhängigkeit zur Levosimendangabe weniger Rhythmus- als vielmehr Frequenzveränderungen nachweisbar.

Aus der EKG-Interpretation der Patientengruppe ging hervor, dass 20 Patienten bei Aufnahme einen Sinusrhythmus und 10 Patienten Vorhofflimmern aufwiesen. In den meisten Fällen lag eine chronische Genese vor. Im Laufe der Levosimendangabe trat in 2 Fällen eine spontane Konversion in den Sinusrhythmus auf, wobei kein genauer Konversionszeitpunkt dokumentiert war.

Wegen Kammerflimmerns war ein Patient sowohl vor als auch unter Levosimendangabe fünfmalig defibrilliert worden.

Bei Patient 12 trat während Therapie mit Levosimendan (16 Stunden nach Therapiebeginn) ein tachykardes Vorhofflimmern mit einer Herzfrequenz bis 180/min auf. Nach Gabe von 300 mg Amiodaron konnte eine Konversion in den normofrequenten Sinusrhythmus erreicht werden. Ein Zusammenhang mit der Levosimendantherapie war nicht nachvollziehbar. Im übrigen Kollektiv war ansonsten kein auffälliges Frequenzverhalten ersichtlich.

Nach 8 - 12-stündiger Levosimendaninfusion waren erste Anzeichen für eine Veränderung von Herzzeitvolumen und Herzfrequenz ersichtlich. Die Herzfrequenz sank in dieser Zeitspanne von durchschnittlich 91/min auf 84/min. 24 Stunden nach Ende der Levosimendantherapie betrug die Herzfrequenz nach einem weiteren Regress im Mittel noch 78/min und somit ca. 13 Schläge weniger als vor Therapiebeginn. Im Gruppenvergleich zeigte sich diese Veränderung schneller in Gruppe II, wobei sich beide Gruppen in

weiterer Folge ähnlichen Durchschnittswerten annäherten. Dieser Verlauf wird in Abbildung 3.2 und Tabelle 3.9 gegenübergestellt.

Gruppe II (24h Levosimendangabe) zeigte zu Therapiebeginn eine mittlere Herzfrequenz von 88/min auf. Diese fiel nach 8 Stunden Therapie auf ein Mittel von 77/min ab. Im weiteren Verlauf zeichneten sich keine weiteren nennenswerten Veränderungen bezüglich der Herzfrequenz ab.

Zu Beginn der Therapie lag die mittlere Herzfrequenz in Gruppe I, welche Levosimendan über 48h erhalten hatte, konstant bei 95/min. Während der ersten 12 Stunden der Therapie konnte keine wesentliche Änderung beobachtet werden. Danach fiel die Frequenz jedoch sukzessive ab und pendelte sich bis 24 Stunden nach der Therapie auf eine hochnormale Frequenz von 80/min ein. Der ausgeprägteste Trend war hier nach 48 Stunden Therapiedauer im Vergleich zum Ausgangswert zu verzeichnen.

Auch 24 Stunden nach Ende der Levosimendaninfusion zeigte sich eine stete Tendenz zu einer weiteren Frequenzabnahme in beiden Gruppen.

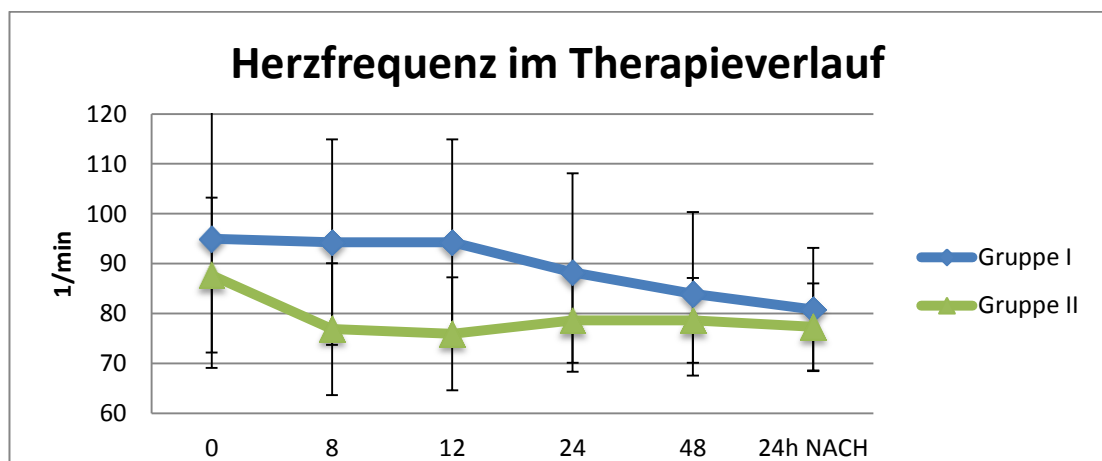


Abbildung 3.2: Veränderung der Herzfrequenz im Therapieverlauf

	Herzfrequenz 1/min \pm SD		
Messzeitpunkte	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II
0	91,1 (\pm 21,33)	95 (\pm 25,91)	87,69 (\pm 15,52)
8	85 (\pm 19,28)	94,29 (\pm 20,60)	76,88 (\pm 13,22)
12	84,5 (\pm 18,58)	94,29 (\pm 20,60)	75,94 (\pm 11,33)
24	83,03 (\pm 16,09)	88,21 (\pm 19,88)	78,63 (\pm 8,51)
48	85 (\pm 18,03)	83,93 (\pm 16,39)	-
24 h NACH	78,27 (\pm 10,32)	80,8 (\pm 12,36)	77,31 (\pm 8,71)

Tabelle 3.10: Verhalten der Herzfrequenz im Therapieverlauf

3.2.1.2 Verlaufsbeurteilung von systolischen Blutdruckwerten und mittlerem arteriellem Druck (MAD)

Im Therapieverlauf ließ sich im Gesamtkollektiv eine Zunahme des systolischen Blutdrucks im Mittel um 18,35 mmHg feststellen. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass in 73,33% der Fälle vorher bereits eine Katecholamintherapie durchgeführt worden war, womit ein entsprechender mittlerer arterieller Druck von mindestens 65 mmHg angestrebt wurde.

Aufgrund der Heterogenität des Patientenkollektives fällt es schwer, Verallgemeinerungen aufzustellen. Jedoch zeigte sich bereits nach 8-stündiger Levosimendaninfusion eine Verbesserung sowohl des systolischen Blutdrucks im Mittel um 12,26 mmHg von durchschnittlich 92 mmHg (\pm 12) auf 104 mmHg (\pm 15) sowie des mittleren arteriellen Drucks im Mittel um 10 mmHg von durchschnittlich 63 mmHg (\pm 9) auf 73 mmHg (\pm 9). Im weiteren Verlauf bis 24 Stunden nach Levosimendangabe war ein kontinuierlicher Anstieg von sowohl systolischem Blutdruck als auch mittlerem arteriellen Druck zu beobachten. Dieser Tatsache zufolge konnte eine Reduktion der Katecholamintherapie erfolgen.

In Gruppe I stieg der mittlere systolische Blutdruck während der Therapie von Werten um 89 mmHg stetig an und erreichte 24 Stunden nach Beendigung der Therapie Werte um 110 mmHg. Bereits 8 Stunden nach Infusionsstart war der systolische Blutdruck um 11 mmHg gestiegen. Ein

weiterer großer Anstieg folgte, so dass im Mittel schließlich eine Blutdrucksteigerung um mehr als 20 mmHg resultierte.

In Gruppe II zeigte sich ein ähnliches Bild. Die systolischen Blutdruckwerte betrugen 24 Stunden nach Therapieende ebenfalls Werte um 110 mmHg. Der größte Anstieg von 94 mmHg auf 105 mmHg war bereits 8 Stunden nach Therapiebeginn zu verzeichnen. Im weiteren Verlauf konnte auch in Gruppe II ein weiterer kontinuierlicher Anstieg beobachtet werden.

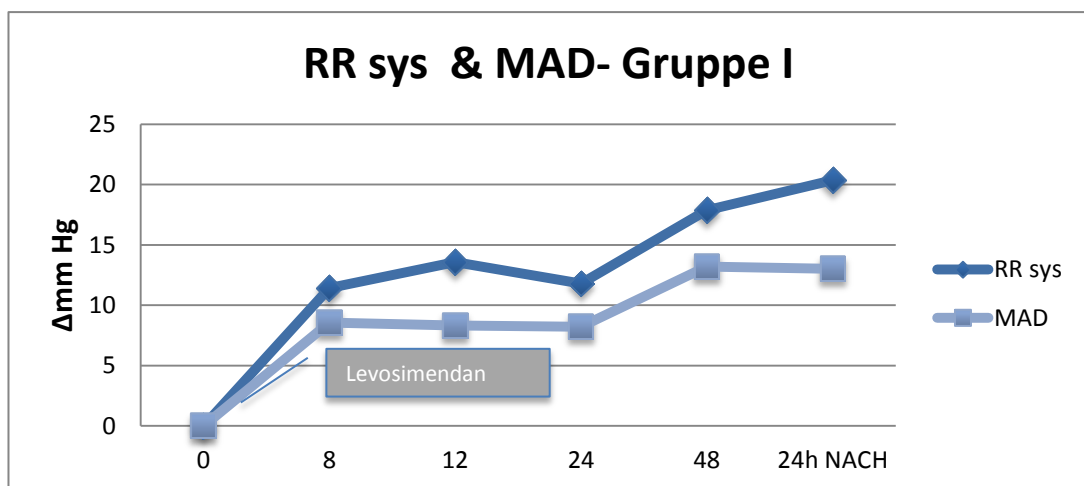


Abbildung 3.3: Veränderung (Δ) von systolischem Blutdruck (RR sys) und mittlerem arteriellem Druck (MAD) in Bezug zum Ausgangswert in Gruppe I

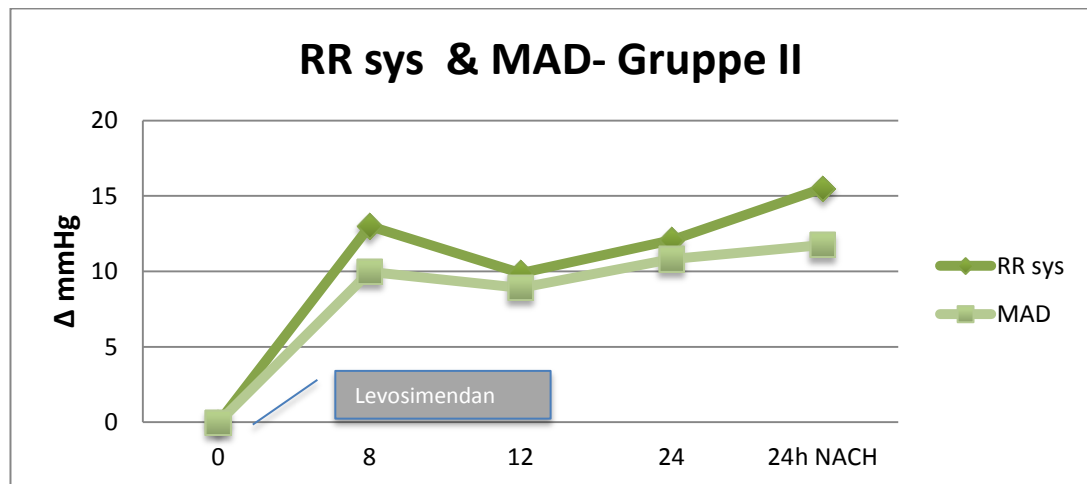


Abbildung 3.4: Veränderung (Δ) von systolischem Blutdruck (RR sys) und mittlerem arteriellem Druck (MAD) in Bezug zum Ausgangswert in Gruppe II

Der mittlere arterielle Blutdruck zeigte in beiden Gruppen über die ganze Laufzeit hinweg einen kontinuierlichen Anstieg (Abbildung 3.5).

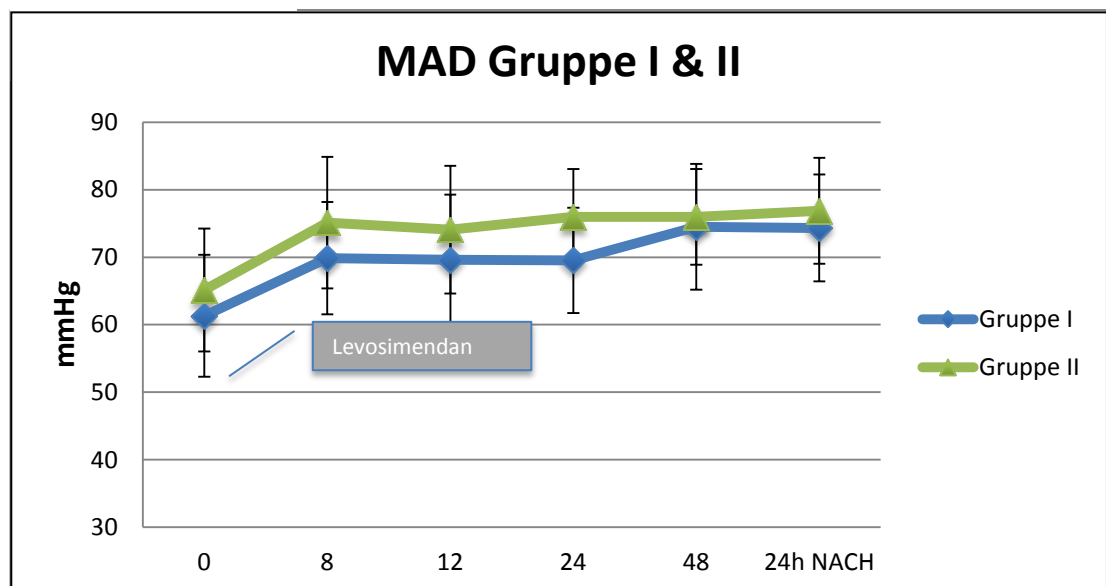


Abbildung 3.5: Mittlerer arterieller Druck (MAD) im Therapieverlauf

Deutliche Drucksteigerungen ergaben sich in Gruppe I nach 8 Stunden um ca. 9 mmHg und nach 48 Stunden um weitere 5 mmHg. Insgesamt stieg der MAP um 13 mmHg im Vergleich zum Ausgangswert und pendelte sich bei Werten um 75 mmHg ein.

Gruppe II zeigte in der Betrachtung des mittleren arteriellen Drucks ein schnelleres Ansteigen auf ein höheres Niveau als Gruppe I. Der leicht höhere Ausgangswert von 65 mmHg im Vergleich zu Gruppe I mit 61 mmHg erreichte hier bereits nach 8 Stunden Werte um durchschnittlich 75 mmHg und blieb ohne größere Durchschnittsveränderungen auf diesem Niveau bestehen. Gruppe I erreichte diese Steigerung erst nach 48 Stunden.

3.2.1.3 Schockindex

Ebenso wie die Einzelkomponenten (Herzfrequenz und systolischer Blutdruck) verhält sich deren Quotient, der sogenannte Schockindex.

Der initiale Schockindex in Gruppe I von über 1 normalisierte sich im Laufe der Therapie. 24 Stunden nach Therapieende erreichte dieser durchschnittlich Werte von 0,7.

In Gruppe II war die größte positive Veränderung des Schockindexes bereits nach 8 Stunden zu verzeichnen. Ebenso wie in Gruppe I waren 24 Stunden nach Therapieende konstante Werte von 0,7 zu beobachten.

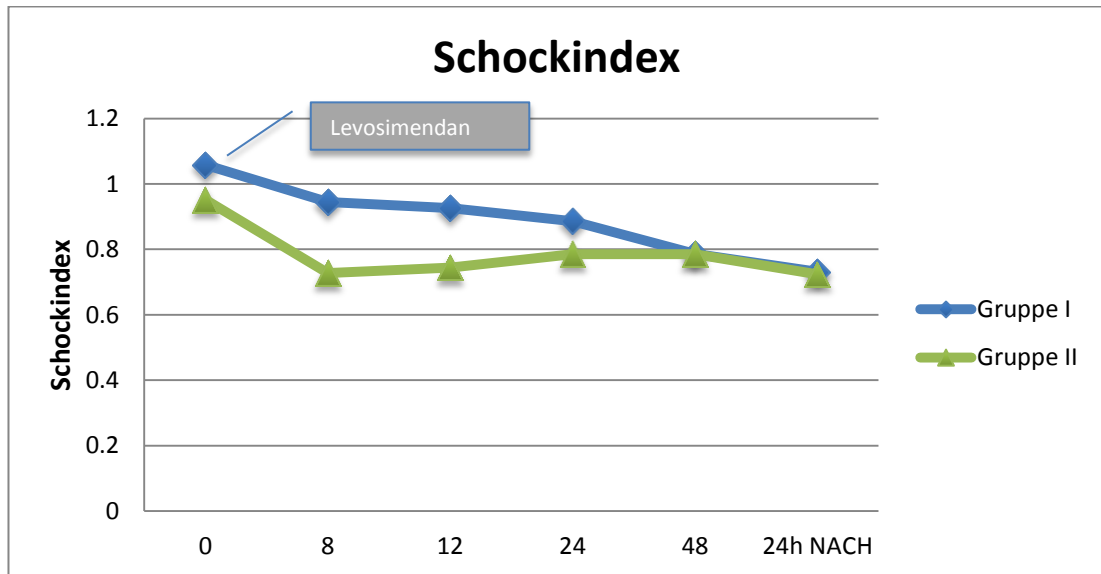


Abbildung 3.6: Schockindex im Therapieverlauf; Gruppen I und II

3.2.1.4 Flüssigkeitshaushalt, Diurese und Dialyseverfahren

In beiden Gruppen waren deutliche Inhomogenitäten im Patientenkollektiv bezüglich der Ausgangssituation von Wasserhaushalt, bestehender Vorlast und Nierenfunktion festzustellen. Außerdem war die Auswertung durch lückenhafte Dokumentationen von Einfuhr und Ausfuhr sowie von teils fehlerhafter Bilanzierung erschwert.

Im Gesamtkollektiv war die Flüssigkeitszufuhr in den ersten 24 Stunden gesteigert worden. Die durchschnittliche Gabe belief sich im Mittel auf 130 ml/h (± 79 ml/h). Insbesondere ca. 8-12 Stunden nach Therapiebeginn zeigte sich eine Abnahme der ZVD-Werte. Eine reaktive Steigerung der Volumengabe zur Gewährleistung eines adäquaten Füllungsdrucks war nachweisbar. Die Flüssigkeitsapplikation wurde in Gruppe I um ca. 62 ml/h auf mittlere 154 ml/h bis 24 Stunden nach Therapiebeginn gesteigert. Danach waren eine langsame kontinuierliche Reduktion und eine mittlere

Volumengabe von ca. 120 ml/h bis zum Therapieende nachweisbar. In Gruppe II waren ähnliche Durchschnittswerte zu ermitteln.

Die Flüssigkeitsausfuhr blieb in Gruppe I während der ersten 24 Stunden auf einem konstanten Level von 67 ml/h. Im Verlauf verringerte sich die Ausfuhr um 12 ml/h auf ca. 55 ml/h nach 48-stündiger Therapie (entsprechend ca. 1,3 l pro Tag). 24 Stunden nach Therapieende stiegen die Ausfuhrmengen wieder auf 57 ml/h. Gruppe II verzeichnete einen kontinuierlichen Anstieg der Ausscheidungsmenge um 46 ml/h von ursprünglich 80 ml/h zu Therapiebeginn auf 126 ml/h 24 Stunden nach Therapieende.

Insgesamt bedurften 10 Patienten eines Nierenersatzverfahrens. 7 Patienten erhielten eine kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration (CVVH) und 3 Patienten eine konventionelle Hämodialyse. 4 der 10 Patienten, die ein Nierenersatzverfahren erhalten hatten, verstarben.

3.2.2 Invasiv gemessene hämodynamische Parameter

Insgesamt wurden 7 der 30 Patienten unter Verwendung eines Pulmonalarterienkatheters vermessen und bei 5 Personen des beobachteten Kollektivs wurde eine Pulskonturanalyse (PICCO) der Firma PULSION eingesetzt. Die Indikation war jeweils eine objektivierbare Therapiesteuerung.

3.2.2.1 Cardiac Index (CI)

Der Herzindex zeigte in beiden Gruppen einen Anstieg. Von einem Mittelwert um $2,35 \text{ l/min/m}^2 (\pm 0,53)$ zu Therapiebeginn stieg die Herzleistung in Gruppe I auf $3,45 \text{ l/min/m}^2 (\pm 0,44)$, gemessen 24 Stunden nach Therapieende. In Gruppe II bewegte sich der Leistungsanstieg von $2,45 \text{ l/min/m}^2 (\pm 1,42)$ auf $3,06 \text{ l/min/m}^2 (\pm 0,24)$.

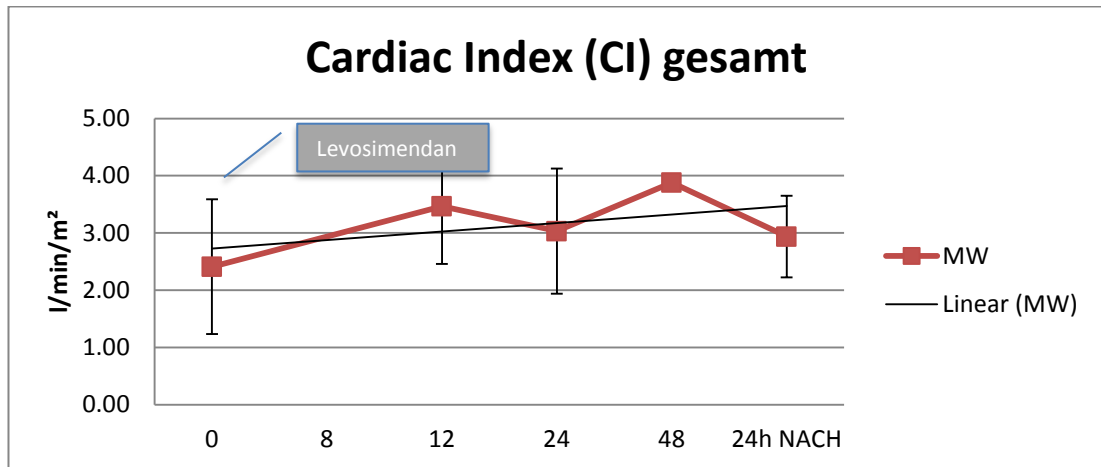


Abbildung 3.7: Cardiac Index im Therapieverlauf mit Trend

3.2.2.2 Zentralvenöser Druck (ZVD)

In Gruppe I erfuhr der zentralvenöse Druck (als Maß für den Flüssigkeitsstatus bzw. die Vorlast) 8 Stunden nach Levosimendangabe eine Minderung um 1,2 mmHg und stieg 24 Stunden nach Therapiebeginn über den Ausgangswert von 14 mmHg auf Werte um 15 mmHg. Anschließend waren keine größeren Schwankungen zu beobachten. 24 Stunden nach Therapieende pendelte sich der ZVD bei Werten um 13 mmHg ein.

Gruppe II startete mit einem höheren Ausgangswert von 17 mmHg, zeigte nach achtstündiger Therapie einen Abfall auf 12 mmHg und pendelte sich bis zum Ende der Levosimendangabe bei 11 mmHg ein. Auch 24 Stunden nach Infusionsende stieg der ZVD nicht mehr weiter an, sondern blieb konstant.

In beiden Gruppen erfolgte vor der Levosimendantherapie eine Optimierung des Flüssigkeitshaushaltes mittels isotoner Flüssigkeitssubstitution. Auch während der Therapie wurde bedarfsorientiert nachbilanziert.

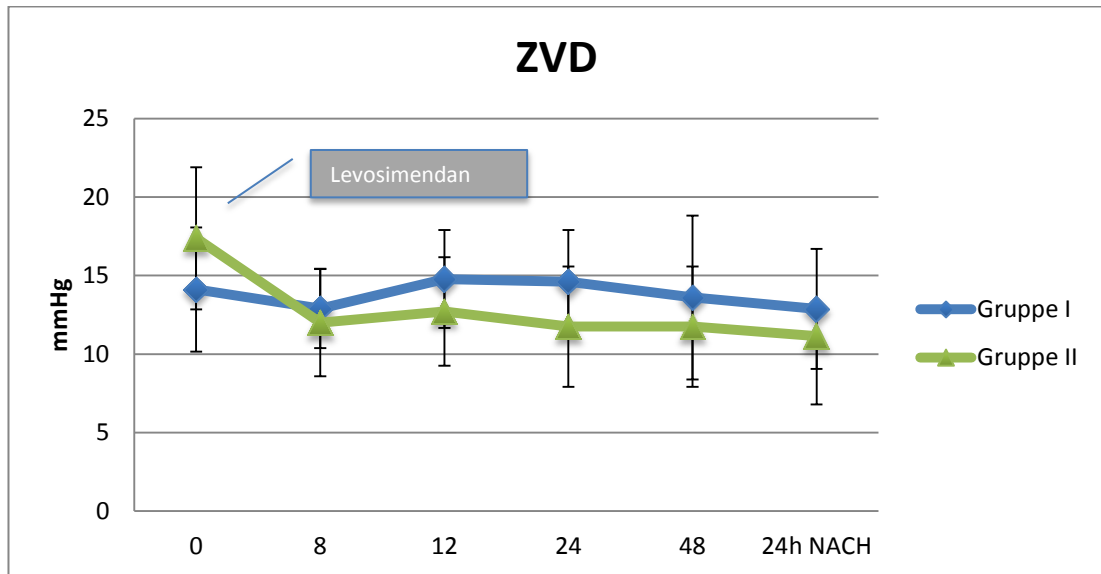


Abbildung 3.8: Zentraler Venendruck im Zeitverlauf

3.2.3 Laborparameter

3.2.3.1 Elektrolyte und Niere

Elektrolyte und Niere		VOR		24 h NACH	
		MW	SD	MW	SD
Na ⁺	mmol/l	138,5	4,41	138,6	4,92
K ⁺	mmol/l	4,20	0,54	4,17	0,45
Kreatinin	mg/dl	1,92	1,04	2,11	1,36
Harnstoff	mg/dl	92,86	67,72	94,4	55,33
GFR (MDRD)	ml/min	46,16	26,87	40,82	24,33

Tabelle 3.11: Elektrolyte und Nierenfunktionsparameter vor und nach Levosimendantherapie

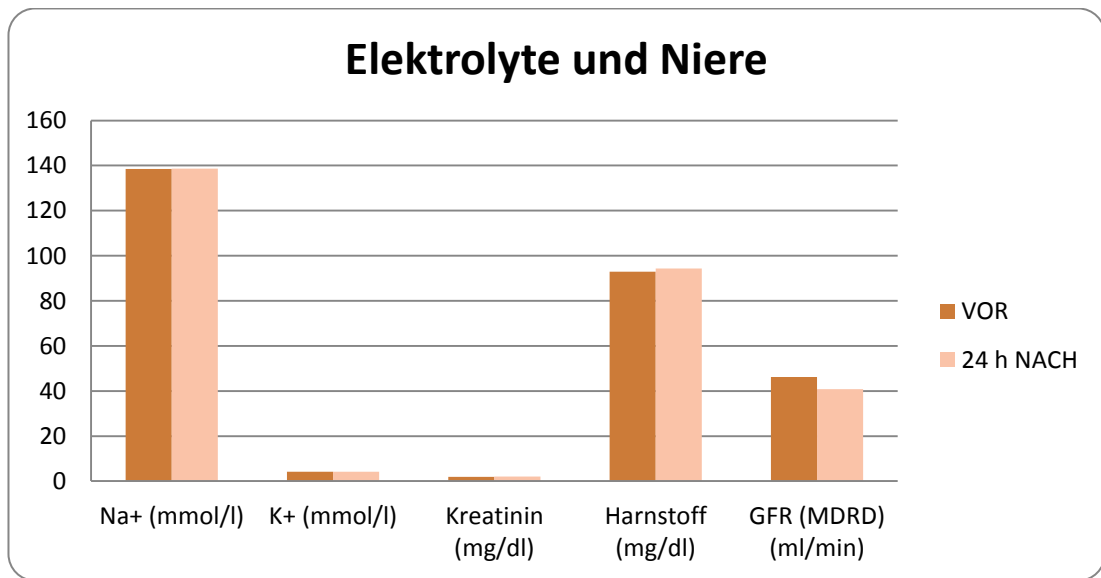


Abbildung 3.9: Elektrolyte und Nierenfunktionsparameter vor und nach Levosimendantherapie

Natrium

Der Natriumgehalt im Serum veränderte sich in Gruppe I während der Therapie nicht. Keiner der Patienten wies Schwankungen außerhalb des festgelegten Referenzbereichs auf. Im Mittel bewegten sich die Werte um 139 mmol/l. Auch in Gruppe II gab es keine relevanten Veränderungen zu beobachten. Der Mittelwert lag bei 138 mmol/l (± 6 mmol/l) nach Ende der Therapie.

Kalium

Die Kaliumwerte im Serum blieben in beiden Gruppen mit Werten um 4,2 mmol/l bei den einzelnen Patienten relativ konstant. Ursächlich hierfür war eine bedarfsorientiert durchgeführte Kaliumsubstitution.

Kreatinin

In Gruppe I konnte man einen leichten Anstieg des Serumkreatinins um 0,3 mg/dl von 2,1mg/dl ($\pm 1,3$ mg/dl) auf Werte um 2,4 mg/dl ($\pm 1,8$ mg/dl) ansehen. Der initial hohe Durchschnittswert ist durch 3 dialysepflichtige Patienten und 7 weitere Patienten, die im Verlauf einer CVVH unterzogen wurden, bedingt.

Gruppe II wies zu Therapiebeginn bessere Kreatininwerte als Gruppe I auf, da insbesondere die Prävalenz sowie die Inzidenz niereninsuffizienter Patienten niedriger waren. Die Werte veränderten sich unter Levosimendantherapie kaum und befanden sich um 1,8 mg/dl ($\pm 0,7$ mg/dl).

Harnstoff

Der Serumharnstoff als weiterer Parameter der Nierenfunktion und des Metabolisierungszustandes blieb in Gruppe I von der Therapie ebenso unbeeinflusst wie das Serumkreatinin. Die initial hohen Werte von 93 mg/dl (± 61 mg/dl) ergaben sich aus der Tatsache, dass 10 der Patienten an einer vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz litten. Die andere Gruppe zeigte einen ebenfalls hohen Ausgangswert an Harnstoff von 104,81 mg/dl ($\pm 72,46$) und erreichte nach Therapieende Werte von 97,25 mg/dl ($\pm 52,53$).

Glomeruläre Filtrationsrate

Die mit Hilfe der MDRD-Formel berechnete glomeruläre Filtrationsrate betrug in Gruppe I zu Therapiebeginn ca. 43ml/min (± 27 ml/min) und sank bis 24 Stunden nach Beendigung der Behandlung auf 36ml/min (± 23 ml/min).

In Gruppe II sank die GFR ebenfalls moderat im Verlauf um 3ml/min von ca. 48ml/min (± 26 ml/min) auf ca. 45ml/min (± 24 ml/min).

3.2.3.2 Sauerstoffträger und feste Blutbestandteile

Sauerstoffträger und feste Blutbestandteile		VOR		24 h NACH	
		MW	SD	MW	SD
Hb	mmol/l	12,73	4,41	13,86	4,92
Hkt	mmol/l	38,0	0,54	4,17	0,45

Tabelle 3.12: Hämoglobin und Hämatokrit vor und nach Levosimendangabe

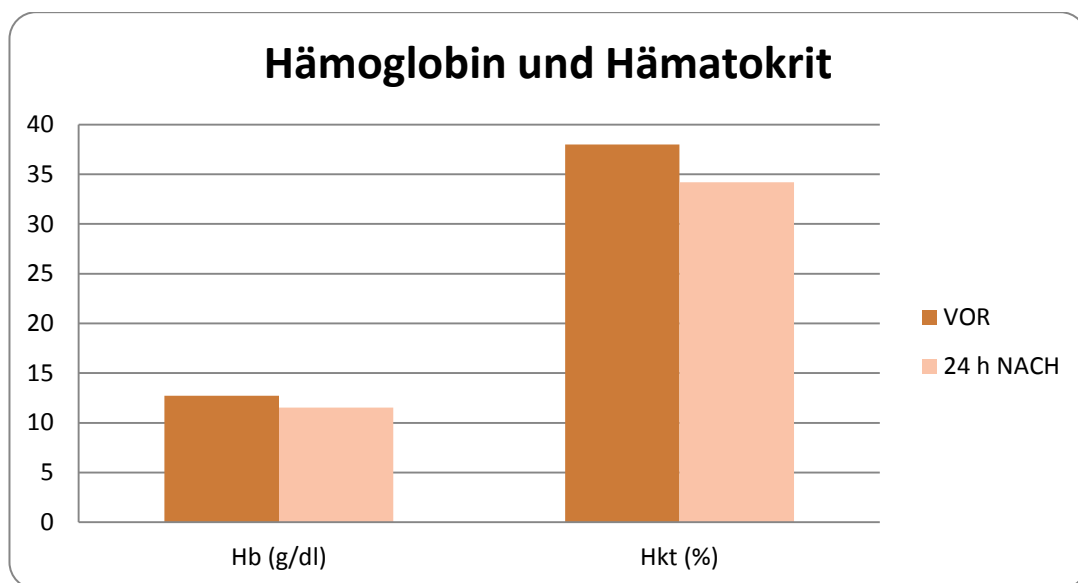


Abbildung 3.10: Hämoglobin und Hämatokrit vor und nach Levosimendangabe

Hämoglobin

Gruppe I wies initiale Hämoglobinwerte von 12,47 g/dl ($\pm 1,99$) auf. Während der therapeutischen Maßnahmen fiel der Wert auf 11,05 g/dl ($\pm 1,98$).

Schwankungen derselben Dimension, wie sie in Gruppe I zu beobachten waren, konnten in Gruppe II ebenfalls registriert werden. Auch hier kam es zu einem minimalen Hb-Abfall von 12,96 mg/dl ($\pm 2,22$) auf einen Mittelwert von 11,9 mg/dl ($\pm 1,80$).

Hämatokrit

Der Hämatokrit als Parameter zur Überwachung des Flüssigkeitshaushaltes zeigte sich in Gruppe I rückläufig von Ausgangswerten in Höhe von 37,35% ($\pm 4,79$) auf Werte in Höhe von 32,77% ($\pm 5,26$).

In Gruppe II konnte eine ähnliche minimale Schwankung des Hämatokrits beobachtet werden. Initiale Mittelwerte von 38,56% ($\pm 6,64$) fielen auf 35,38% ($\pm 5,41$).

3.2.4 Kardial wirksame Medikation und additive Therapie

3.2.4.1 Katecholamine

Insgesamt 21 Patienten benötigten hochdosiert Katecholamine, um einen suffizienten Kreislauf zu gewährleisten. 8 Patienten erhielten eine Therapie mit einem Katecholamin (Arterenol n=3; Dobutamin n=3; Dopamin n=2). 9 Patienten wurden einer Zweifach-Katecholamintherapie unterzogen (Dobutamin + Arterenol n=6; Arterenol+ Adrenalin n=2; Dobutamin+ Dopamin n=1), und 4 Patienten waren sogar auf eine Dreifach-Therapie angewiesen (Dobutamin+ Arterenol+ Adrenalin n=4).

Dobutamin

Insgesamt konnte Dobutamin nach Beginn der Therapie mit dem Kalzium-Sensitizer sukzessive in der Dosis reduziert und langsam abgesetzt werden. Der Verlauf ist den Abbildungen 3.12 sowie 3.13 zu entnehmen.

Gruppe I zeigte einen nachvollziehbaren Rückgang der Dobutamindosis im Verlauf der Levosimendantherapie. Die Therapie mit dem hauptsächlich β_1 -selektiven Katecholamin konnte nach 48-stündiger Therapie im Mittel mehr als halbiert werden (39mg/h ($\pm 11,6$ mg/h) auf 18mg/h ($\pm 20,8$ mg/h)).

24 Stunden nach Ende der Therapie lag die Dosierung noch bei 12,8 mg/h ($\pm 18,1$ mg/h).

In Gruppe II fiel ebenfalls eine deutliche Reduktion der Dobutamindosis auf. Allerdings konnte die Reduktion hier bei initial höheren Dosen von 42,00 mg/h ($\pm 6,78$ g/h) schon nach einer Therapiedauer von acht Stunden auf im Mittel 18,50 mg/h ($\pm 10,91$ mg/h) um mehr als die Hälfte reduziert werden. Bereits nach 12-stündiger Therapie waren Dosisreduktionen wie bei Gruppe I 24 Stunden nach Abschluss der Therapie zu verzeichnen (12 mg/h ($\pm 8,72$)). Bei Therapieende war lediglich noch eine Dosierung von 4 mg/h (± 8) erforderlich.

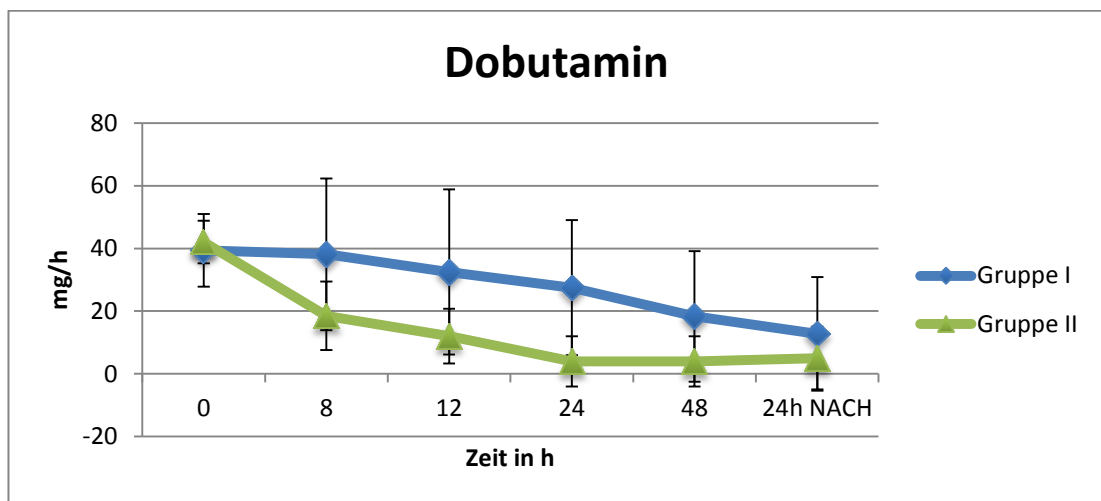


Abbildung 3.11: Dobutamindosierung im Zeitverlauf

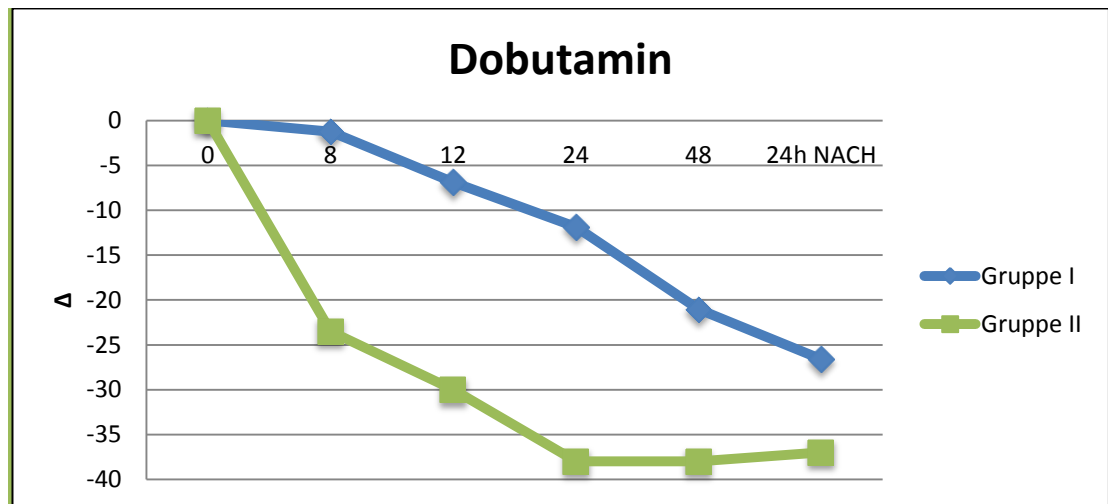


Abbildung 3.12: Änderung (Δ) der Dobutamindosierung im Vergleich zum Ausgangswert

Dopamin

Insgesamt erhielten in Gruppe I nur zwei der 14 Patienten Dopamin. Einer der beiden Patienten erhielt Dopamin als Monotherapie und der andere in Kombination mit Dobutamin. In beiden Fällen wurde Dopamin bereits nach achtstündiger Levosimendantherapie komplett abgesetzt.

In Gruppe II wurde nur ein Patient mit Dopamin in Form einer Monotherapie versorgt. Dieses wurde nach anfänglicher leichter Dosissteigerung von 20 mg/h auf 30 mg/h, nach acht Stunden zusätzlicher Kalzium-Sensitizer-Therapie stufenweise reduziert und lag 24 Stunden nach Therapieende bei 15 mg/h.

Zusammenfassend konnte eine kontinuierliche Dosisreduktion von Dopamin im Verlauf beobachtet werden.

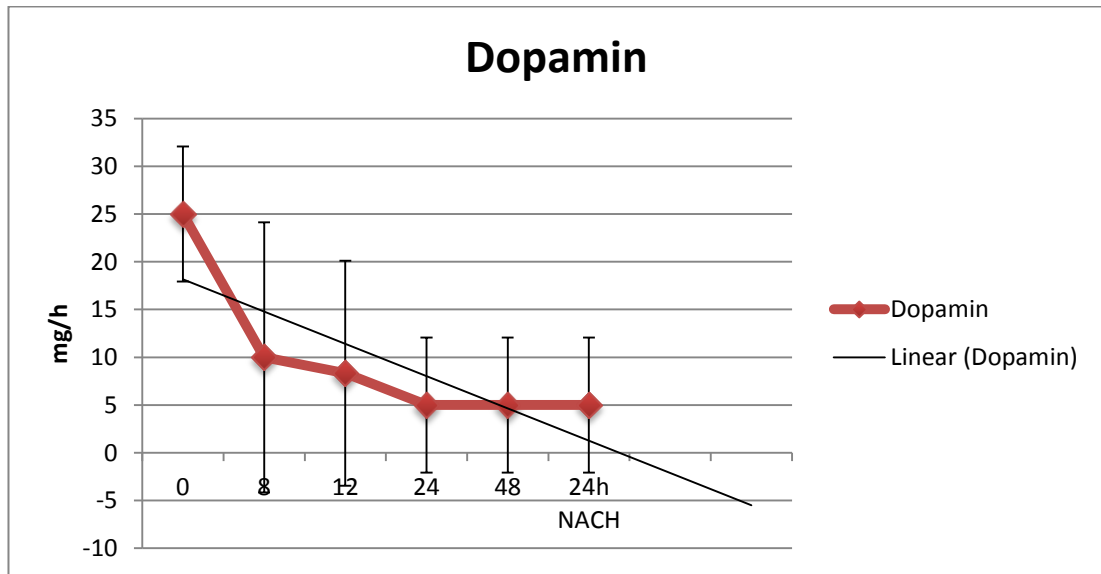


Abbildung 3.13: Dopamindosierung im Zeitverlauf mit Trend

Noradrenalin

In Gruppe I konnte man einmal eine Monotherapie mit Noradrenalin und neunmal eine Kombinationstherapie beobachten. Dabei wurde Noradrenalin viermal mit Dobutamin, viermal mit Dobutamin und Adrenalin und einmal mit Adrenalin kombiniert. Im Verlauf der Therapie war in dieser Gruppe bei 13 der 14 Patienten eine sukzessive Reduktion der Noradrenalinindosis ersichtlich. Bei einem Patienten musste die Dosis wegen instabiler Kreislaufverhältnisse eskaliert werden. Im Mittel konnte die anfängliche Dosis von 1,5 mg/h ($\pm 0,91$) nach 24-stündiger Therapie auf 1,02 mg/h ($\pm 1,10$) und nach 48-stündiger Therapie auf 0,99 mg/h ($\pm 1,23$) verringert werden. 24 Stunden nach Therapieende waren lediglich noch 0,27 mg/h ($\pm 0,47$) erforderlich.

In Gruppe II, bei der die Levosimendantherapie für 24 Stunden durchgeführt wurde, erhielten zwei Patienten eine Katecholamintherapie allein mit Noradrenalin, zwei eine Dualtherapie mit Noradrenalin und Dobutamin und einer diese Kombination zusätzlich mit Adrenalin. Bei den hier beobachteten

Patienten stellte sich heraus, dass eine Dosiserhöhung von Noradrenalin von 0,28 mg/h ($\pm 0,15$) auf 0,72 mg/h ($\pm 0,95$) in den ersten acht Stunden der Levosimendanapplikation erforderlich war. Anschließend konnte die Noradrenalin-Dosis erneut reduziert und langsam „ausgeschlichen“ werden.

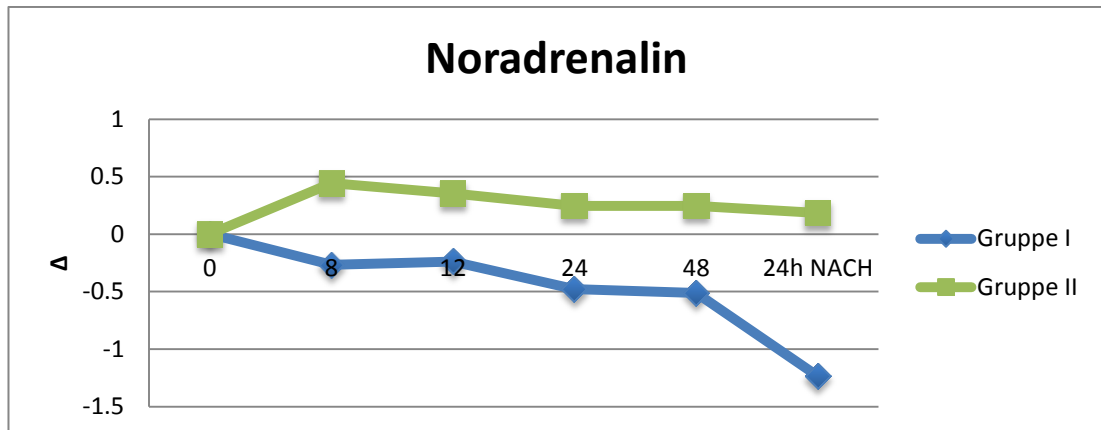


Abbildung 3.14: Veränderung (Δ) der Noradrenalin-dosierung in Bezug zum Ausgangswert

Adrenalin

Das Katecholamin Adrenalin wurde in Gruppe I insgesamt fünfmal eingesetzt. Davon erhielten es vier Patienten bereits zu Beginn der Therapie mit Levosimendan und ein Patient erhielt es im Verlauf als Ultima Ratio im Rahmen einer Reanimation. Kombiniert wurde Adrenalin in drei Fällen mit Dobutamin und Noradrenalin und in einem Fall nur mit Noradrenalin. Bei allen Patienten konnte Adrenalin im Verlauf deutlich reduziert und spätestens nach 24-stündiger Therapie vollständig abgesetzt werden. Die Dosis zu Beginn der Therapie belief sich im Mittel auf 1,4 mg/h ($\pm 0,93$) und konnte bereits nach acht Stunden auf 0,33 mg/h ($\pm 0,33$) reduziert werden. Nach 24 Stunden betrug die Adrenalin-dosis noch 0,13 mg/h ($\pm 0,22$); nach 48 Stunden erhielt keiner der Patienten mehr Adrenalin.

Gruppe II wies nur einen Patienten auf, der Adrenalin in Kombination mit Noradrenalin erhielt. Dieser erhielt das Katecholamin zu Therapiebeginn in einer Dosierung von 1,0 mg/h und konnte nach 8 Stunden darauf verzichten.

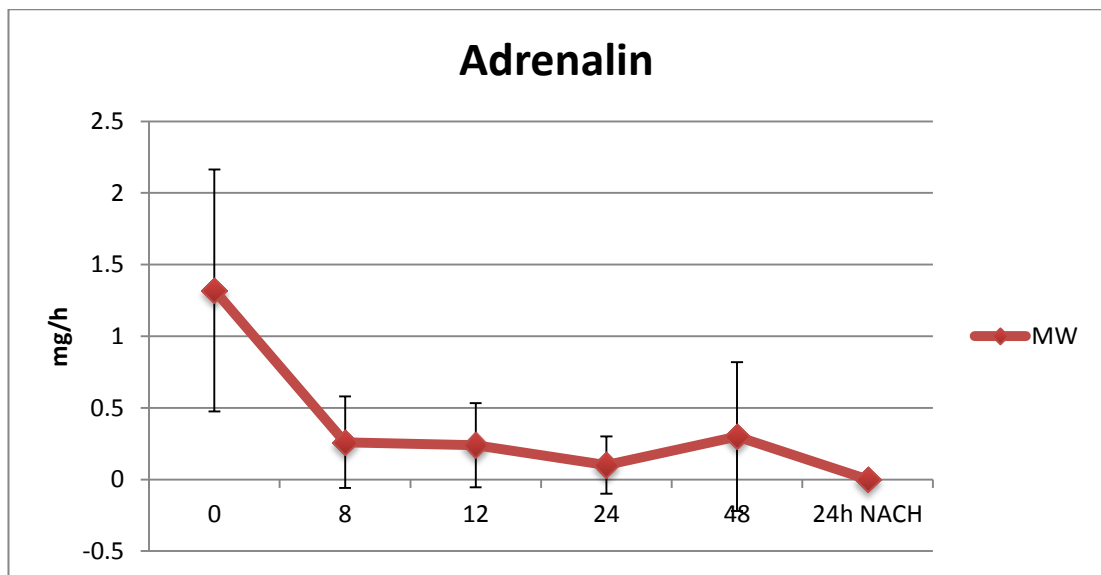


Abbildung 3.15: Adrenalindosierung im Zeitverlauf

3.2.4.2 Vasodilatoren

Nitroprussidnatrium

In Gruppe I erhielt ein Patient mit akutem Myokardinfarkt einen Vasodilatator in Form von Nitroprussidnatrium zur Reduktion der Nachlast bei deutlich erhöhtem vaskulärem Widerstand. Ein hämodynamisches Monitoring war mittels PICCO erfolgt. Begonnen wurde die Applikation acht Stunden nach Start der Levosimendaninfusion. Nitroprussidnatrium wurde in einer kontinuierlichen Dosierung von 1,2 mg/h simultan zu Levosimendan über 48 Stunden appliziert. 24 Stunden nach Ende der Levosimendantherapie wurde

eine erneute Gabe von Nitroprussidnatrium in einer Dosierung von 1,0 mg/h initiiert, da wieder passager erhöhte Gefäßwiderstände auftraten.

In Gruppe II wurde in drei Fällen mit Nitroprussidnatrium behandelt. In zwei Fällen erfolgte der Therapiebeginn erst mit Absetzen der Levosimendaninfusion nach 24 Stunden. Ein Patient erhielt den Vasodilatator bereits zu Beginn der Levosimendanthherapie in einer Dosierung von 1,6 mg/h. Die Dosierung erfuhr eine Steigerung nach achttündiger Therapie mit einer Höchstdosis von 9 mg/h und wurde 24 Stunden nach Therapieende auf 7,2 mg/h reduziert.

Glyceroltrinitrat

In beiden Gruppen wurde jeweils ein Patient mit Glyceroltrinitrat behandelt. Der Patient in Gruppe I erhielt nur zu Beginn der Levosimendanthherapie 2 mg/h Glyceroltrinitrat. Der Patient in Gruppe II erhielt am Anfang ebenfalls 2 mg/h, erfuhr nach acht Stunden eine Steigerung auf das Doppelte und erhielt nach 24 Stunden bis zum Ende des Beobachtungszeitraums keinen enzymatischen NO-Donator mehr.

3.2.4.3 Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme

Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP)

In 6 Fällen kam eine IABP zum Einsatz. In allen Fällen waren eine PTCA und Stenting bei akutem Myokardinfarkt erfolgt. Die durchschnittliche Dauer einer IABP-Therapie betrug 3 Tage ($\pm 1,54$ Tage). In Gruppe I waren dies im Mittel 3,5 Tage ($\pm 1,8$ Tage) und in Gruppe II im Mittel 2,75 Tage ($\pm 1,1$ Tage).

In Gruppe I waren zu Beginn der Therapie mit Levosimendan drei Patienten mit einer intraaortalen Ballongegenpulsation versorgt. Nach 48-stündiger

Behandlung konnten zwei Patienten dieser Form der mechanischen Kreislaufunterstützung entwöhnt werden. Ein Patient behielt die IABP-Unterstützung über 6 Tage. Er zeigte postinterventionell weiterhin instabile Kreislaufverhältnisse und Perfusionsdefizite. In Folge fehlender Zustandsverbesserung erfolgte nach Anlage einer MECC (extrakorporale Kreislaufpumpe) eine Verlegung zur kardiochirurgischen Versorgung zur Assist-Device-Anlage. Der Patient verstarb im Rahmen der schweren Multimorbidität.

Auch in Gruppe II benötigten drei Patienten eine derartige Kreislaufunterstützungstherapie. Bei einem Patienten konnte bereits nach achtstündiger Levosimendantherapie die IABP-Behandlung beendet werden. Ein weiterer Patient erfuhr nach 24 Stunden eine Entwöhnung. Wie in Gruppe I war auch hier ein Patient über die Levosimendanapplikation hinaus auf die Unterstützung durch eine IABP angewiesen.

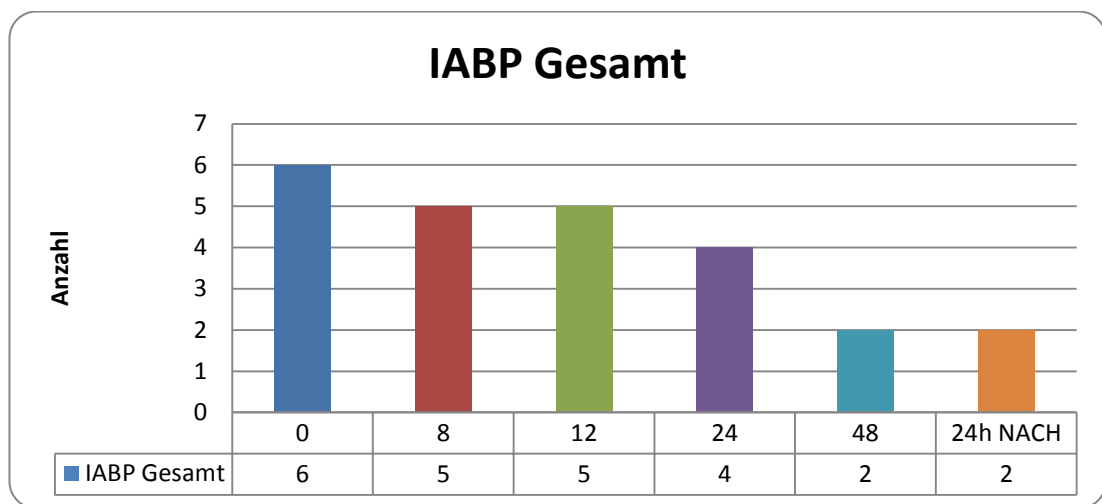


Abbildung 3.16: Anzahl der Patienten mit Kreislaufunterstützung durch IABP im Zeitverlauf

3.2.5 Mortalität, Mortalitätsursachen und Verbleib

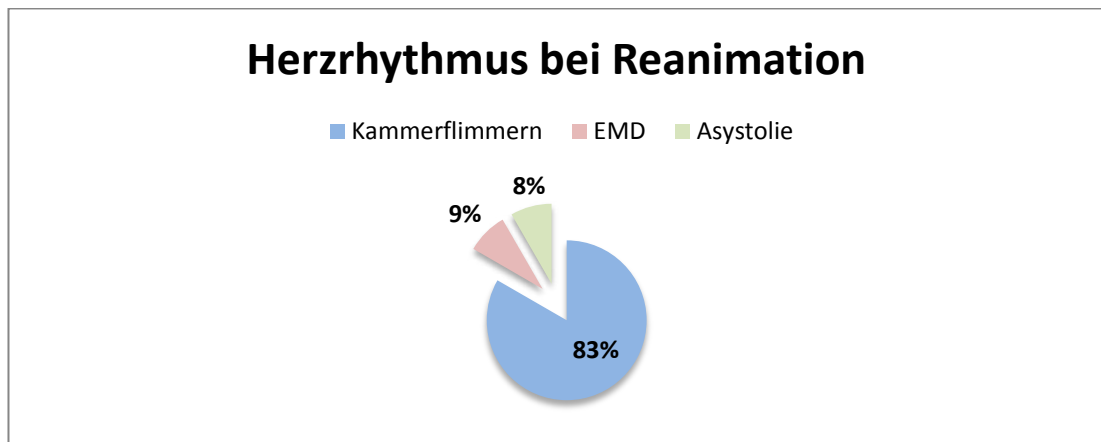
Sechs der beobachteten Patienten (20%) überlebten trotz maximaler Therapiemaßnahmen nicht. Durchschnittlich verstarben diese 7 Tage nach Aufnahme.

Die meisten, nämlich 5 der verstorbenen Patienten, hatten einen akuten Myokardinfarkt erlitten. 4 von jenen waren im Therapieverlauf reanimationspflichtig geworden, hatten dies jedoch überlebt (80%). Die schwere Grunderkrankung führte aber dann zu Kreislaufinstabilitäten.

Ein Patient - eingeliefert mit hämodynamisch relevanter Lungenembolie und mehrfach reanimiert - verstarb in den Folgewochen nach Levosimendangabe an einer zentralen Atemstörung in Folge eines Stammganglieninfarkts.

2 Patienten erlagen einem septischen Geschehen, 1 weiterer Patient einem Multiorganversagen. 1 Patient verstarb trotz Übernähung eines perforierten Ulcus duodeni bei fehlender hämodynamischer Stabilisierbarkeit.

Vor Therapiebeginn benötigten insgesamt 12 (40%) Patienten eine kardiopulmonale Reanimation. Im Therapieverlauf wurden weitere 4 (13,33%) Patienten reanimationspflichtig. Von den insgesamt 12 initial reanimationspflichtigen Patienten überlebten 10 (83,33%). Bei 10 Patienten zeigte sich Kammerflimmern als Rhythmusgeschehen während der Reanimation; bei einer Patientin war eine elektromechanische Dissoziation ursächlich und ein Patient wurde aufgrund einer Asystolie reanimiert.



EMD Elektromechanische Dissoziation

Abbildung 3.17: Herzrhythmus bei initialer Reanimation

Tage (\pm SD)	Überlebende	Verstorbene
Gesamtaufenthalt KHS	28,71 (\pm 28,65)	6,83 (\pm 7,47)
Aufenthalt ITS	10,21 (\pm 10,30)	6,83 (\pm 7,47)
Aufenthalt bis Levosimendan	8,08 (\pm 11,58)	0,33 (\pm 0,47)
Aufenthalt nach Levosimendan	16,71 (\pm 17,06)	4,67 (\pm 7,4)

Tabelle 3.13: Anzahl der Therapietage während des Aufenthalts

Keiner der Patienten mit akutem Myokardinfarkt zeigte im Beobachtungszeitraum einen Reinfarkt oder Komplikationen bezüglich der vorgenommenen Stentimplantation.

13 Patienten konnten in gebessertem Allgemeinzustand in die ambulante Weiterbetreuung entlassen werden, 5 Patienten wurden in eine Rehabilitationseinrichtung und 7 Patienten in ein anderes Krankenhaus verlegt.

3. Ergebnisse

Mortalität; n	Gesamt	Gruppe I	Gruppe II
Überleben	24	8	16
Todesursache			
Sepsis, MOV	2	2	-
Kardiogener Schock, MOV	2	2	-
Perforiertes Ulcus duodeni	1	1	-
Zentrale Atemstörung bei Stammganglieninfarkt	1	1	-
Reanimation			
vor Therapiebeginn	12	6	6
im Verlauf	4	3	1
Verbleib			
Verlegung Heimatkrankenhaus	5	2	3
Verlegung Herz-Thorax-Chirurgie	1	-	1
Rehabilitationseinrichtung	5	3	2
Entlassung	13	3	10
Exitus letalis	6	6	-

n Anzahl der Patienten, **MOV** Multiorganversagen

Tabelle 3.14: Mortalität, Mortalitätsursachen und Verbleib

4 Diskussion

Aus pathophysiologischen Überlegungen könnte Levosimendan die ideale Therapieoption für Patienten im kardiogenen Schock sein, da es die myokardiale Kontraktilität zu steigern vermag, ohne den Sauerstoffverbrauch zu erhöhen.

Jedoch konnte in den bisher durchgeführten großen Studien kein signifikanter Überlebensvorteil bewiesen werden [121].

Aufgrund der vasodilatierenden Wirkung von Levosimendan stellte in den Studien, die sich mit der Sicherheit der Substanz befassten, ein Blutdruck von < 90 mmHg ein Ausschlusskriterium dar. Somit sind Daten, die den Einsatz von Levosimendan bei Patienten im kardiogenen Schock beleuchten, noch rar.

In der in Brasilien durchgeführten BELIEF Studie stellte sich eine Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg) vor oder während der Levosimendangabe als unabhängiger Faktor für die Notwendigkeit einer verlängerten Hospitalisierung mit zusätzlichen Maßnahmen und mit fehlenden Ansprechen auf die Kalzium-Sensitizer-Therapie heraus [118].

Diverse Beobachtungsstudien bei Patienten im kardiogenen Schock zeigen Hinweise auf Vorteile in der Kombination mit Katecholaminen [112, 114, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127] .

Zudem deuten bereits publizierte Daten darauf hin, dass Levosimendan von Patienten im kardiogenen Schock gut toleriert wird und seine hämodynamischen Auswirkungen mit der intraaortalen Ballongegenpulsation vergleichbar sind [114, 124, 125, 127].

Ziel dieser Arbeit war es, den Add-on-Nutzen von Levosimendan im Kontext der leitliniengerechten Basistherapie der akuten Herzinsuffizienz und der

Effektivität anhand hämodynamischer Parameter zu beleuchten. Außerdem sollte der Einfluss von Levosimendan auf den notwendigen Einsatz von Katecholaminen und auf den Einsatz einer mechanischen nachlastsenkenden Therapie (IABP) geprüft werden. Der Therapieverlauf wurde anhand eines unselektierten Patientenkollektives untersucht, um Erfahrungswerte für den Einsatz des Calciumsensitizers im multifaktoriellen kardiogenen Schock zu erhalten.

4.1 Multifaktorielle Genese des kardiogenen Schocks in einem unselektierten Patientenkollektiv

Bei den von uns beobachteten Patienten mit akuter Herzinsuffizienz handelt es sich bezüglich der Genese um ein sehr heterogenes und unselektiertes Patientenkollektiv.

Abgesehen von einzelnen Fällen von akuter Rechtsherzinsuffizienz im Rahmen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung oder Lungenembolie, abgesehen von dem Fall der Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz bei akutem Nierenversagen im Rahmen einer polyzystischen Nierenerkrankung und dem Fall kardialer Dekompensation bei kongenitalem Single-Ventricle-Syndrom bestand die anteilmäßig zweitgrößte Gruppe (30 %) aus Fällen mit akuter linksventrikulärer Dekompensation bei bestehender schwerer chronischer Herzinsuffizienz unter bereits optimaler neuro-humoraler Medikation.

Erwartungsgemäß stellte die Gruppe der Patienten, die unter einem Myokardinfarkt litten, mit 57% den größten Anteil dar. Analog zum Bericht des SHOCK Trial Registry zeigten sich auch in unserem Kollektiv mehr ST-Streckenhebungsinfarkte (STEMI) als solche ohne ST-Streckenhebung (83% Patienten mit STEMI vs. 17 % mit NSTEMI) [14].

Alle untersuchten Myokardinfarktpatienten des Kollektivs erfüllten die Kriterien für einen kardiogenen Schock (Killip-Stadium IV) mit überwiegendem Schockbeginn im Rahmen des Akutereignisses.

Mehrere Autoren haben aufgezeigt, dass etwa 5-10% der Patienten mit einem Myokardinfarkt entweder akut oder innerhalb der ersten Tage nach dem Ereignis einen kardiogenen Schock erleiden. In Studien wird die Inzidenz des kardiogenen Schocks im Median etwa mit 6,2 Stunden nach Beginn des Infarktereignisses angegeben, wobei sich der Schock am schnellsten entwickelt (1,7 Stunden), wenn der Hauptstamm der linken Koronararterie betroffen ist [16, 17, 128].

Sanborn et al. zeigten 2003, dass mehr als 70% der Patienten im kardiogenen Schock eine koronare Mehrgefäßerkrankung oder eine relevante Hauptstammstenose aufweisen [51, 129].

In unserem Patientenkollektiv war in 94% eine koronare 2- oder 3-Gefäßerkrankung zu beobachten; in 2 Fällen war der Hauptstamm beteiligt.

Patient 1 und Patient 29 zeigten exemplarisch bei Hauptstambeteiligung einen schwerwiegenden Verlauf. Sie bedurften bereits bei der Intervention einer hochdosierten Katecholamintherapie, wurden während der Intervention reanimationspflichtig und mit einer IABP versorgt.

4.2 Hämodynamisches Monitoring

Neben den nicht-invasiv erhobenen Kreislaufparametern standen in unserem Fall der PAK und - als zunehmend genutzte Alternative - die arterielle Pulskonturanalyse PICCO zur Diagnostik und Therapie des HZV zur Verfügung.

In unserem Gesamtkollektiv wurden 7 Patienten einem Monitoring mittels PAK und 5 Patienten einem Monitoring mittels Pulskonturanalyse

unterzogen. 2 Patienten, die eine PICCO-Messung erhielten, waren währenddessen simultan mit einer IABP versorgt. Die PICCO-Analyse war aufgrund der diastolischen Insufflation bisher bei gleichzeitiger Versorgung mit einer IABP skeptisch eingesetzt worden. Schwab et al. zeigten jedoch 2010 in ihrer PAPIKAS-Studie, in der sie PAK und PICCO bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz und kardiogenem Schock verglichen, dass die Verwendbarkeit der weniger invasiven PICCO-Messung zur unterstützenden hämodynamischen Messung validiert ist [130].

Das PiCCO-System kann für die Therapieplanung herangezogen werden, muss aber skeptisch bedacht werden. Es ist dadurch limitiert, dass es z.B. nicht zwischen Pathologien des linken und rechten Herzens differenzieren kann. So kann eine rein rechtsventrikuläre Belastung bei erhöhtem pulmonalem Widerstand nicht von einer rein volumenbedingten Linksherzinsuffizienz unterschieden werden. Für Patienten mit rasch wechselnden Kreislagsituationen oder unklarem Krankheitsbild kann der PAK womöglich das vorteilhaftere Verfahren sein.

Insgesamt betrachtet, sollte die Entscheidung für ein System die Vor- und Nachteile des jeweiligen Systems berücksichtigen und ebenso die bestehenden Erfahrungen des Kliniklers.

Insgesamt waren 40% unserer Patienten (n=12) mit einem invasiven hämodynamischen Monitoring versorgt. In dieser Gruppe verstarben während des Beobachtungszeitraumes 8,3% der Patienten (n=1). In der Gruppe der Patienten (n=18), die kein invasives hämodynamisches Monitoring erhielten, verstarben 27,8% der Patienten (n=5). Diese Beobachtung soll aber in diesem kleinen Kollektiv nicht implizieren, dass die Therapiesteuerung mittels invasivem hämodynamischem Monitoring generell zu einem besseren Outcome der Patienten im kardiogenen Schock führt. Denn die individuellen Risiken der Verfahren (z.B. PAK und PICCO) und die Komorbiditäten im untersuchten schwerkranken Patientenkollektiv sind im Einzelfall zu berücksichtigen. Beispielsweise stellt ein Single-Ventricle-

Syndrom wie bei Patientin 32 eine Kontraindikation für die Anlage eines pulmonalarteriellen Katheters dar.

Buerke et al. propagierten 2009, dass eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung des kardiogenen Schocks - vor allem bei myokardinfarktbedingter Genese - eine der wichtigsten Maßnahmen darstellt [131]. Wie die Autoren sind auch wir der Meinung, dass dies auf der Basis von klinischen Symptomen und nicht-invasiven hämodynamischen Messungen erfolgen sollte, da meist noch kein erweitertes hämodynamisches Monitoring vorliegt. Vielmehr ist in der Initialphase des infarktbedingten kardiogenen Schocks eine schnelle Stabilisierung von Hämodynamik und Beatmung ohne Zeitverzögerung durchzuführen, damit eine sofortige Koronarangiographie und perkutane Koronarintervention erfolgen können.

Sollte es nach Revaskularisierung und IABP-Implantation zu keiner Beseitigung des Schocks gekommen sein, steht eine erneute klinische Einschätzung im Vordergrund. Eine invasive Messung der Hämodynamik ist nur dann nicht zwingend notwendig, wenn ein persistierender kardiogener Schock ausgeschlossen werden kann.

Bei weiter bestehendem kardiogenem Schock sowie bei unklaren Befunden erweist sich eine invasive Diagnostik, z.B. mittels PAK, zur hämodynamischen Überwachung als sinnvoll [132, 133].

4.3 Effektivität von Levosimendan im Kontext der leitliniengerechten Standardtherapie

Die frühzeitig gestellte Diagnose eines Myokardinfarkts erlaubt die Einleitung einer schnellen perkutanen Koronarintervention, welche sowohl als zentrales Element der Diagnostik aber auch als Therapie der ersten Wahl eine deutliche Verbesserung des Überlebens erreichen kann [14].

Nach Diagnosestellung erfolgte bei den Patienten mit akutem Myokardinfarkt - neben der standardisierten Therapie des Myokardinfarkts - eine initiale Stabilisierung von Herz, Kreislauf und Lungenfunktion des Patienten, um die Koronarintervention effizient und sicher gestalten zu können.

Dafür haben in jüngster Zeit die Arbeitsgemeinschaften der neu eingeführten Herzinfarkt-Netzwerke notwendige Standards entwickelt. So werden unter anderem Handlungsabläufe standardisiert und z.B. zeitliche Anforderungen gefordert. Jedes therapeutische und diagnostische Handeln soll deshalb darauf geprüft werden, ob es zu Verzögerungen in der sogenannten „door-to-balloon“-Zeit kommt und dass diese eingehalten wird [134, 135]. Spätestens im randomisierten SHOCK-Trial ist die Überlegenheit des Konzepts der frühestmöglichen koronaren Revaskularisation gezeigt worden. Diese stellt einen adäquaten Prädiktor für das nachfolgende Langzeit-Überleben dar [16, 136].

In unserem Fall unterzogen sich alle beobachteten Infarktpatienten während ihres Aufenthalts einer schnellstmöglichen koronaren Revaskularisierung. 2 Patienten wurden aus einem auswärtigen Krankenhaus mit bereits eingeleiteter Rescue-Lyse mittels rT-PA zuverlegt, nach Initialversorgung aber ebenfalls invasiv interventionell versorgt.

Die weitere Therapie zielte dann darauf ab, ein kontinuierliches Monitoring durchzuführen und durch medikamentöse Therapien, ggf. mit mechanischer Unterstützung, die Kreislaufstabilität zu sichern. Ziel war es, eine kardiale Verschlechterung, die Entstehung von Organdysfunktionen (Niere, Leber, Lunge u.a.) und die Entwicklung eines Multiorgan-Dysfunktion-Syndroms zu verhindern.

In diesem Zusammenhang können mechanische Unterstützungssysteme, wie z.B. die IABP, ihren Einsatz finden.

Zur weiteren Therapiebeurteilung bzw. zur Verlaufskontrolle sind die Bestimmung des Herzzeitvolumens bzw. des MAD wichtig. Das

Herzzeitvolumen bzw. der Cardiac Index ist eine der wichtigen Regelgrößen und ist abhängig von der Vorlast, der Nachlast bzw. der Kontraktilität sowie der Herzinsuffizienz. Bei 47% (n=8) der untersuchten Infarktpatienten betrug der systolische Blutdruck > 90 mmHg, wobei in 41% (n=7) eine bereits initiierte Katecholamintherapie und in 12% (n=2) eine bereits implantierte IABP zu berücksichtigen waren. Bei den Infarktpatienten zeigten initial 53 % (n=9) der Patienten einen MAD von < 65 mmHg. Bei 29% (n=5) der Patienten mit akutem Myokardinfarkt wurde der Cardiac Index ermittelt. Dieser lag bei den meisten unter < 2,2 l/min/m² vor der Therapie mit Levosimendan.

Die angestrebten Zielwerte waren gemäß Empfehlung der Fachgesellschaften: die Anhebung des mittleren arteriellen Drucks auf über 65 mmHg, die Anhebung des Herzindexes > 2,2 l/min/m² bei einem peripheren Widerstand von 800–1000 dyn*sec*cm⁻⁵ und bei einem pulmonalarteriellen Verschlussdruck (falls gemessen) von < 18–22 mmHg.

Vor Einleitung einer medikamentösen Therapie mit positiv inotropen Substanzen oder auch Levosimendan muss generell ein Volumenmangel als Ursache der arteriellen Hypotension ausgeschlossen werden. Existiert keine Volumenbelastung des linken Ventrikels, was z.B. mittels radiologisch fehlender pulmonaler Stauungszeichen ermittelbar ist, kann durch fraktionierte Volumensubstitution (500–1000 ml einer kristalloiden Lösung) unter Monitoring eine Blutdruckstabilisierung erreicht werden. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit rechtsventrikulärer Beteiligung im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes. Auch bei Patienten mit initialem Katecholaminbedarf kann, wie auch in unserem Kollektiv ersichtlich, durch Volumengabe eine Verringerung der Katecholamindosis bzw. sogar ein Absetzen versucht und erreicht werden [2].

Ähnlich wie in Literaturangaben beschrieben, wies unser Patientenkollektiv zu Beginn der Therapie mit Levosimendan noch in 46 % einen Schockindex von unter 1 auf. Insbesondere in der Anfangsphase des kardiogenen

Schocks kann, abgesehen von einer klinisch manifesten Hypotonie mit erniedrigten systolischen Blutdruckwerten, noch ein weitgehend unauffälliger Allgemeinzustand vorliegen. Vermutlich kann primär durch periphere Vasokonstriktion ein Blutdruckabfall verhindert werden, wenn auch Organminderperfusion und kalte Extremitäten nachweisbar sind. Laut Menon et al. 2000 kann in diesem Stadium nur mittels invasiver hämodynamischer Messung bereits ein kardiogener Schock diagnostiziert werden, der mit alleinigen klinischen Diagnosekriterien in der Initialphase lediglich als „akuter Infarkt mit begleitender Hypotonie“ eingestuft würde und somit in der prognostischen Bedeutung unterschätzt würde [128].

4.3.1 Verhalten hämodynamischer Zielgrößen unter Levosimendantherapie

Trotz Anwendung der etablierten interventionellen und medikamentösen Therapieverfahren konnte in unserem Kollektiv keine ausreichende Stabilisierung des Herzzeitvolumens erreicht werden.

70% (n=21) der Patienten waren bei instabiler Kreislaufsituation auf eine Katecholamintherapie angewiesen. 8 der 21 Patienten erhielten eine Monotherapie mit Dobutamin, Noradrenalin oder Dopamin, 9 Patienten erhielten eine Zweifachkombination und bei 4 Patienten entschied man zu Gunsten einer Dreifachkombination. Letztere beinhaltete als Ultima Ratio Adrenalin, da sich die inotrope Wirkung der bereits applizierten Kombination aus Dobutamin und Noradrenalin hier als nicht ausreichend erwiesen hatte.

Eine sich trotz alldem verschlechternde Hämodynamik mit zusätzlich eintretenden katecholamingeschuldeten Nebenwirkungen (wie zum Beispiel verschlechterte Mikrozirkulation und Steigerung von Herzfrequenz und Nachlast mit Erhöhung des myokardialen Sauerstoff- und ATP-Verbrauchs), welche nach erforderlicher Dosissteigerung einen Circulus vitiosus erwarten

ließen [137, 138], erforderte die ergänzende Gabe eines Inotropikums. Hierfür wurde die Add-on-Gabe von Levosimendan gewählt.

Vor Applikation von Levosimendan wurde insbesondere auf eine rechtsventrikuläre Vorlastanhebung geachtet, um die Kontraktilität im Sinne des Frank-Starling-Mechanismus zu erhöhen. In unserem Fall betrug zu Beginn der Levosimendan-Infusion der ZVD im Mittel 16 mmHg (± 5 mmHg), wobei neben dem ZVD auch eine sonographische Einschätzung des Füllungszustandes der Vena cava inferior erfolgte. Ein vermehrter Volumenbedarf erfordert einen generellen Ausgleich, um in Folge eine Reduktion der Katecholamine anstreben zu können [33].

Auf eine initiale Bolusgabe, die sog. „Loading Dose“ (10-minütige Infusion mit 6 bzw. 12 bzw. 24 $\mu\text{g/kg/min}$), wurde in unserem Fall in Anbetracht des schlechten Gesamtzustandes der Patienten und der bereits bestehenden Hypotonie unter Therapie mit Vasopressoren verzichtet, da die Gefahr eines Blutdruckabfalls die ohnehin kritische Prognose unserer Patienten gefährdet hätte. Der Blutdruckabfall zu Therapiebeginn stellt bekanntermaßen einen der Wirkweise geschuldeten, charakteristischen Effekt von Levosimendan dar. Dieser kann zwar in vielen Fällen, wie beschrieben, durch Volumengabe oder Gabe eines Vasopressors aufgefangen werden, was aber Vasokonstriktion und Organperfusionsdefizite provozieren kann [106, 107, 110]. Der Verzicht auf Erstbolusgabe wurde außerhalb der großen Studien - vor allem auf dem Gebiet der Herzchirurgie - mehrfach durchgeführt und erwies sich als unkompliziert und protektiv [139, 140, 141].

In den ersten Stunden nach Applikation war in unserer Untersuchung - auch ohne Bolusgabe - die inotrope Wirkung von Levosimendan ohne größere zeitliche Latenz zu beobachten.

Es waren eine Erhöhung des mittleren Herzindexes sowie ein Anstieg des mittleren arteriellen Drucks ermittelbar. Auch der klinische Gesamtzustand besserte sich in den meisten Fällen. Die deutlichsten positiven hämodynamischen Auswirkungen waren im Kollektiv während der ersten 8

Stunden nach Infusionsbeginn zu verzeichnen. Die Herzfrequenz nahm insbesondere in der Patientengruppe II nach 8 Stunden um durchschnittlich 11 Schläge in der Minute ab. Zeitgleich dazu war ein Anstieg des mittleren systolischen Drucks um 10 mmHg auf durchschnittlich 75 mmHg erfolgt. Womöglich war dies ein erster Ausdruck einer Ökonomisierung des Auswurfs und einer Verbesserung der Kontraktilität. Dies konnte unter anderem auf eine Verringerung des Schockgeschehens hinweisen.

4.3.2 Verhalten der Katecholamindosen unter Levosimendanthherapie

Als weiterer Hinweis auf eine messbare Zustandsverbesserung konnte die bestehende Katecholamintherapie im gesamten Kollektiv nach 48 Stunden mehr als halbiert werden. Ein kurzfristiger Anstieg der Noradrenalin dosierung in Gruppe II bis 8 Stunden nach Infusionsbeginn ist im Rahmen der erfolgten Gegenregulation der vasodilatierenden Wirkung von Levosimendan mit Effekt auf den Blutdruck erklärbar. Nach 8 Stunden wurde jedoch im weiteren Therapieverlauf durchgehend eine sukzessive Reduktion aller eingesetzten Katecholamine beobachtet.

Dies ist vor allem insofern als positiv zu bewerten, da eine länger dauernde Katecholamintherapie mit einer Prognoseverschlechterung und einer Übersterblichkeit assoziiert sind. Vor allem hohe Dosierungen können beim kardiogenen Schock durch Mediatoreffekte und konsekutive Verstärkung der Inflammation eine Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion induzieren [142, 143, 144]. Zusätzlich können durch Erhöhung des intrazellulären Calciums unerwünschte Rhythmusstörungen auftreten und die ohnehin schlechte Prognose des Patientenkollektivs weiter schmälern.

Ein weiteres Problem im Zusammenhang mit einer länger dauernden Katecholamintherapie stellen u.a. die negativen Auswirkungen auf den

Blutzuckerspiegel und dessen erschwerte Steuerung dar. Zu bedenken gilt, dass beim kritisch kranken Patienten im Rahmen der akuten Stressantwort ein Hypermetabolismus und Veränderungen auf Ebene des Kohlenhydratstoffwechsels resultieren, die durch den Einsatz von Sympathomimetika noch verstärkt werden können. Eine Metaanalyse von Capes et al. 2000 zeigte, dass für Patienten mit Myokardinfarkten im Rahmen einer Stresshyperglykämie sowohl die Mortalität als auch das Risiko eines Pumpversagens oder eines kardiogenen Schocks erhöht sind [145]. Auch für das Langzeitüberleben ist eine Hyperglykämie bei Aufnahme als prognostisch ungünstiger Faktor zu werten [146]. Gefürchtete Komplikationen, wie z.B. das Auftreten einer mesenterialen Ischämie, welche eine bakterielle Translokation und ein SIRS verursachen können, sind ebenfalls Argumente, die Anlass dazu geben, eine längerdauernde Katecholamintherapie stets kritisch bezüglich Dosierung und Nebenwirkungen zu verfolgen. Mittels zusätzlich durchgeführter inotroper Therapie könnte Levosimendan als ein wesentlicher Baustein zur Durchbrechung des deletären Circulus vitiosus im Schockgeschehen angesehen werden.

In weiterer zeitlicher Abfolge (bis 24 Stunden nach Beendigung der Infusion und darüber hinaus) war eine kontinuierliche Stabilisierung ersichtlich und klinisch der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation zu entnehmen. So waren z.B. eine verbesserte Lagerungsfähigkeit oder eine verbesserte Kreislaufstabilität unter trachealer Absaugung beschrieben. Für eine prolongierte Wirkung wäre hier bekanntlich der pharmakologisch wirksame Metabolit OR-1896 mit einer Halbwertszeit von 80 Stunden verantwortlich zu machen [104].

4.3.3 Beobachtung unter mechanischer Kreislaufunterstützung mittels intraaortaler Ballongegenpulsation (IABP)

Neben der revaskularisierenden und der medikamentösen Therapie kam in 6 Fällen von Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock eine mechanische nachlastsenkende Behandlung mittels intraaortaler Ballongegenpulsation zum Einsatz.

Eine generelle Empfehlung für die Dauer einer solchen Therapie existiert derzeit nicht. Erfahrungsgemäß beläuft sich diese in Abhängigkeit von der hämodynamischen Situation auf 3-5 Tage [52].

In unserem Fall wurde eine durchschnittliche Dauer der IABP-Therapie von 3 Tagen ($\pm 1,54$ Tage) dokumentiert. Die Therapie mittels Calciumsensitizer fand überlappend zur mechanischen Kreislaufunterstützung statt.

Bei 4 Patienten konnte bis zum Abschluss der Levosimendaninfusion ein IABP-Weaning eingeleitet und erfolgreich beendet werden.

Ein Patient war jedoch über 6 Tage auf eine mechanische, nachlastsenkende Therapie angewiesen. Er zeigte postinterventionell weiterhin instabile Kreislaufverhältnisse und schockbedingte Organperfusionsdefizite. In Folge fehlender Zustandsverbesserung erfolgte in diesem Fall nach Anlage einer MECC (extrakorporale Kreislaufrpumpe) eine Verlegung zur kardiochirurgischen Versorgung zur Assist-Device-Anlage. Der Patient verstarb im Rahmen der schweren Multimorbidität.

Jahrzehntelang galt die mechanische Kreislaufunterstützung mittels intraaortaler Ballonpumpe (IABP) beim kardiogenen Schock als Ultima Ratio und ihrem Einsatz wurde sowohl in den europäischen als auch in den US-amerikanischen Leitlinien eine Klasse-1-Empfehlung zugesprochen [2, 46, 47, 48, 49].

In der 2012 durchgeführten multizentrischen IABP-Shock-II Studie ergab sich nun kein positiver Effekt der mechanischen Kreislaufunterstützung. Die jahrelange empirische Logik eines Verfahrens konnte somit einer randomisierten klinischen Überprüfung nicht standhalten [50, 51, 52]. Eine hämodynamische Verbesserung konnte in unseren Fällen frühestens 8 Stunden nach Beginn der Levosimendantherapie beobachtet werden.

Somit kann spekuliert werden, dass die IABP-Therapie - analog zur IABP-SHOCK II Studie - nicht maßgeblich am Rückgang von Katecholamindosen und der Dauer der Katecholamininfusionen beteiligt ist und dass Levosimendan als medikamentöses Target einen wesentlichen Beitrag zur hämodynamischen Verbesserung leistete.

4.4 Applikation von Levosimendan in zwei verschiedenen Dosierungsintervallen

Unter Berücksichtigung des Allgemeinzustands sowie der Grundmorbidity wurde Levosimendan jeweils für 48 Stunden (Gruppe I) oder 24 Stunden (Gruppe II) appliziert.

In der Gegenüberstellung aller Werte und auch der beschriebenen Klinik ist der Gruppe I bis zum Erreichen der Rekompensation ein minimal längerer Zeitverlauf als Gruppe II zuzuschreiben. Dies führen wir allerdings darauf zurück, dass Gruppe I gegenüber Gruppe II nicht homogen verteilt, sondern mit schlechteren Ausgangswerten startete (z.B. Herzfrequenz im Mittel $95/\text{min} \pm 26/\text{min}$ in Gruppe I vs. $88/\text{min} \pm 15/\text{min}$ in Gruppe II; systolischer Blutdruck im Mittel $90\text{mmHg} \pm 9\text{mmHg}$ in Gruppe I vs. $94\text{mmHg} \pm 14\text{mmHg}$ in Gruppe II). Außerdem gehörten Gruppe II zwei Patienten mit betroffenem LCA-Hauptstamm als Infarktgefäß an, während in Gruppe I kein Patient mit einer vergleichbaren Problematik zu ermitteln war, was in der Beurteilung der Hämodynamik anhand von errechneten Mittelwerten zu berücksichtigen ist.

Insgesamt zeichnete sich jedoch anhand der beobachteten hämodynamischen Parameter ein Vorteil in Form einer schnelleren positiven Beeinflussung im Rahmen der 24-stündigen Applikationsdauer ab. Somit kam es zu einer schnelleren Unterbrechung des Circulus vitiosus. Bei gleicher Sicherheit im Vergleich zur 48-stündigen Applikationsdauer sollte daher die 24-stündige favorisiert werden.

Martys et al. zeigten 2006 an 6 Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA III, EF < 25 %), die trotz maximal optimierter Herzinsuffizienzmedikation persistierende hohe BNP-Spiegel aufwiesen, dass eine repetitive Levosimendangabe sowohl eine effektive Senkung des BNP-Spiegels als auch eine deutliche Besserung der subjektiven Befindlichkeit mit Verbesserung der NYHA-Graduierung als „pharmacologic ventricular assist device“ bewirkte und somit ein in Betracht zu ziehendes adjuvantes Therapiekonzept darstellt. Zudem beleuchteten Martys et al. 4 verschiedene Dosierungsschemata (I: 12 µg/kg als Bolus über 10 Minuten, dann 0,1 µg/kg/min über 24 Stunden; II: kein Bolus, 0,1 µg/kg/min über 24 Stunden; III: kein Bolus, 0,1 µg/kg/min über 12 Stunden; IV: 12 µg/kg als Bolus über 10 Minuten, 0,1 µg/kg/min über 50 Minuten, 0,2 µg/kg/min über 5 Stunden).

Auch hier schien eine initiale Bolusgabe nicht erforderlich. Eine 6-stündige Infusion von 0,2 µg/kg/min war den Beobachtungen zufolge einer Infusion von 0,1 µg/kg/min über 12 oder 24 Stunden ebenbürtig.

Vorteil eines verkürzten Infusionsschemas wäre die mögliche ambulante Durchführung bei Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz. Hinsichtlich der Dynamik der dort erhobenen BNP-Spiegel scheint ein 14-tägiges Intervall der repetitiven Gabe sinnvoll.

Ob allerdings die Absenkung des BNP-Spiegels durch dieses Konzept auch die Prognose, die Rehospitalisierungsrate und die Mortalität dieser Patienten positiv beeinflussen kann, müssen erst Studien beweisen [147].

4.5 Verträglichkeit von Levosimendan in einem schwer kranken Patientenkollektiv

Ein relevanter initialer Abfall des systolischen Blutdrucks, wie ihn sowohl Nanas et al. 2004 als auch Lilleberg et al. 2007 in einer Studie an 22 Patienten mit einer Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-IV beschrieben, war nicht ersichtlich. Allerdings war all diesen Studien eine initiale Bolusapplikation von Levosimendan gemeinsam, auf welche wir bei unserem Patientenkollektiv verzichteten [112, 148]. In mehreren Studien (unter anderem in einer Studie von Russ et al. 2007 an 56 Patienten mit infarktbedingtem kardiogenem Schock), die Levosimendan einsetzten, zeigten sich auch während der Levosimendaninfusion keine signifikanten Änderungen im Blutdruckverlauf. Insbesondere führte auch hier die Therapie mit Levosimendan nicht zu einer Hypotonie [149].

Nach 6-stündiger kontinuierlicher Infusion ohne Bolusgabe konnte bei allen 30 Patienten eine Dosissteigerung bzw. Dosisbeibehaltung erfolgen. Slawsky et al. beschrieben 2000 eine dosisabhängige Verbesserung der Hämodynamik unter der Therapie mit Levosimendan, die nicht von einer erhöhten Anzahl an Nebenwirkungen begleitet war [110]. In unserem Patientenkollektiv hatten wir ebenso keine Akutverschlechterungen zu verzeichnen. Unvorhersehbare Kreislafeinbrüche wie im Fall von Patient 6, bei dem ein Abfall des mittleren arteriellen Drucks von 97 mmHg auf 73 mmHg eintrat, müssen aber immer Anlass zur Differentialdiagnostik geben. Es handelte sich hier keineswegs um eine Nebenwirkung durch Levosimendan, sondern vielmehr um eine hämodynamisch relevante obere gastrointestinale Blutung bei perforiertem Ulcus duodeni, die unter Volumengabe und Inotropikaantrieb maskiert war. Die notfallmäßige operative Versorgung erfolgte unter kontinuierlicher Levosimendangabe, wobei der Patient resultierend aus kardiogenem Schock in Kombination mit einem Volumenmangelschock und Massivtransfusion erst postoperativ im

Rahmen therapierefraktären Kammerflimmerns nicht weiter stabilisierbar war und letztendlich verstarb.

Ein vorzeitiger Therapieabbruch von Levosimendan musste bei keinem Patienten erfolgen. Es kam außer der zu erwartenden initialen Blutdrucksenkung, welche sich jedoch durch geringe Erhöhung der Vasopressordosis und Volumentherapie gut abfangen ließ, zu keinen klinisch relevanten unerwünschten medikamentösen Nebenwirkungen. Ein Patient berichtete während der Applikation lediglich über ein passageres Hitzegefühl. Laborchemisch konnten keine medikamentös geschuldeten Veränderungen dokumentiert werden.

Somit kann neben der positiven Wirkweise auch ein günstiges Nebenwirkungsspektrum der Substanz hervorgehoben werden.

4.6 Zeitpunkt der Levosimendanapplikation

Allerdings gibt der Zeitpunkt der Levosimendanapplikation weiteren Anlass zur Diskussion. In unserer Untersuchung konnte bei den Patienten, die aufgrund eines infarktbedingten kardiogenen Schocks bereits frühzeitig (2,11 Tage (\pm 2,37 Tage) Levosimendan erhielten, im Vergleich zu den Nicht-Infarktpatienten, deren Therapiebeginn mit 16,44 Tagen (\pm 15,39 Tage) später erfolgte, eine Tendenz zu einer früheren Krankenhausentlassung erkannt werden. Dies war zum einen im Rahmen der Grundmorbidity begründet, zum anderen kann dieses heterogene Patientenkollektiv letztlich kaum miteinander verglichen werden. Somit ist diese Beobachtung nicht allein auf den Applikationszeitpunkt zurückzuführen.

Eine prospektive Observationsstudie von Omerovic et al. beschäftigte sich 2010 mit dieser Problematik und verglich die frühe (im Katheterlabor zum Zeitpunkt des IABP-Beginns) mit der späten Gabe (persistierender

kardiogener Schock trotz erfolgreicher Reperfusionstherapie, IABP und optimiertem Volumenmanagement) von Levosimendan.

Die frühe Gabe zeigte keinen Benefit weder bei Kurzzeit- (<30 Tage) noch bei Langzeitmortalität (>30 Tage) [150].

Die späte Kalzium-Sensitizer-Gabe hingegen ließ eine signifikante Verbesserung des Cardiac Index bei Patienten mit kardiogenem Schock, welche keine Verbesserung des CI trotz Reperfusionstherapie, IABP und optimiertem Volumenmanagement oder Dobutamingabe zeigten, erkennen [149, 151]. Jedoch resultierte auch hier aus einer hämodynamischen Verbesserung keine Verbesserung des Überlebens [151].

Beide Strategien zeigten somit keinen Unterschied bezüglich der Mortalität. Auch zur Klärung dieser Fragestellung sind weitere randomisierte Studien wünschenswert.

4.7 Repetitive Gabe bei rezidivierenden Linksherzdekompensationen

Bei den beobachteten Patienten, die Levosimendan aufgrund einer akuten kardialen Dekompensation bei chronischer Herzinsuffizienz erhielten, konnten, sofern dokumentiert, tendenziell ein Rückgang des proBNP (vorher 13550 pg/ml (\pm 12704,39 pg/ml); nachher 9698,25 (\pm 8634,14)) sowie eine klinische Besserung beobachtet werden. Daher stellt sich die Frage, ob eine repetitive Gabe des Kalzium-Sensitizers auch bei rezidivierenden kardialen Dekompensationen sinnvoll erscheint.

Parissis et al. vom Attikon University Hospital in Athen untersuchten in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie bei 25 Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz die Auswirkungen einer wiederholten Infusion von Levosimendan. Den Teilnehmern der Studie wurde

eine Serie von 5 Infusionen über 24 Stunden im Abstand von 3 Wochen entweder mit Levosimendan oder mit Placebo (Ratio 2:1) infundiert.

Am Ende der Studie verbesserten sich nur die Patienten in der Levosimendan-Gruppe bezüglich linksventrikulärer Auswurfraction, Volumenindizes des linken Ventrikels, NT-proBNP, CRP und Interleukin-6. Auch hier wird propagiert, dass eine wiederholte Infusion von Levosimendan ohne negative Effekte die linksventrikuläre Leistung des Herzens verbessert und die neurohumorale und Immunaktivierung positiv moduliert. Zudem verbleibt nach Abbau der ursprünglichen Substanz ein aktiver Metabolit (OR-1896) mit einer Halbwertszeit von 80 Stunden im Körper. Daher kann eine lange Wirksamkeit durch eine einzige Infusion erzielt und durch wiederholte Gaben eine prolongierte Wirksamkeit erreicht werden.

Alle diese Wirkungen zusammen können, abgesehen von einer Stabilisierung der Hämodynamik, auch zu einer Modulation der neurohumoralen Aktivierung führen und damit möglicherweise ein Fortschreiten der Erkrankung hinauszögern [147, 152, 153].

Positive Wirkungen von Levosimendan auf emotionalen Stress, physische Aktivität und Lebensqualität bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) konnten in der Untersuchung von Parissis et al. 2007 bereits demonstriert werden [153].

In der jüngst von Altenberger et al. 2014 publizierten prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Parallelgruppenstudie, welche 11 Zentren in Österreich, Griechenland und Deutschland einbezog, wurde erneut erfasst, ob die intermittierende, ambulante Behandlung mit Levosimendan positive Auswirkungen auf die körperliche Leistungsfähigkeit, die Lebensqualität und das ereignisfreie Überleben von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz zeigt. Hierbei erhielten 120 Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz (EF <35%; NYHA III-IV) wiederholt ambulant intravenöse Gaben von Levosimendan - zusätzlich zur bestehenden optimalen Herzinsuffizienztherapie. Es wurde

eine Levosimendangabe in einer Dosierung von 0,2 µg/kg/min ohne Bolusapplikation über einen Zeitraum von 6 Stunden in 2-wöchentlichen Intervallen mit Placebo verglichen.

Am Ende einer 24-wöchigen Studienperiode konnte in den definierten primären Endpunkten (≥ 20 % Verbesserung im 6-Minuten-Gehtest und ≥ 15 % Punktezuwachs im verwendeten Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ), als krankheitsspezifischem Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz) keine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo beobachtet werden. Jedoch zeigte sich in den sekundären Endpunkten (ereignisfreies Überleben nach 24 Wochen im Vergleich zu Placebo) eine Verminderung des Risikos von Herztod, Herztransplantation und akuter Herzinsuffizienz bei vergleichbarer Nebenwirkungsrate. [154].

Im Jahr 2015 beleuchtete ein Expertengremium aus den Gebieten der Kardiologie und der Intensivmedizin aus weltweit 21 Ländern die publizierten Daten zur Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz in Hinblick auf die Wirkungen der derzeit verfügbaren vasoaktiven Therapiemöglichkeiten wie Inotropika, Inodilatoren und Vasodilatoren. Unter Berücksichtigung jüngster Reviews und Metaanalysen zeigte insbesondere eine Therapie mit Levosimendan im Vergleich zu einer Therapie mit Dobutamin, Milrinon, Nitroprussid bzw. Nesiritide einen deutlichen Benefit - sowohl in Bezug auf die Hämodynamik (Herzindex, PCWP und kardiale Neurohormone), als auch bezüglich der Parameter zu Lebensqualität (Dyspnoe, Depression, Rehospitalisierungsrate, Ergebnisse herzinsuffizienzspezifischer Lebensqualitätsmessinstrumente wie Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) und Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)) [155].

Dies sollte insbesondere dahingehend berücksichtigt werden, weil dank der Verbesserung der subjektiven Lebensqualität unvermittelt erfolgende

Krankenhauseinweisungen bei Patienten mit fortgeschrittener schwerer Herzinsuffizienz häufig vermieden werden könnten.

5 Zusammenfassung

Der kardiogene Schock kann multifaktoriell bedingt sein. Nach Ausschöpfung von diagnostischen und konventionellen Therapiemöglichkeiten kann bei deletärem Verlauf im Rahmen der leitliniengerechten Therapie die Levosimendangabe eine zusätzliche Option darstellen. Allerdings muss der positive Verlauf im Gesamtkontext betrachtet werden. Die Therapie mit Levosimendan erfolgte stets additiv und kann somit nicht allein dem Einsatz des Kalzium-Sensitizers zugeschrieben werden. Obwohl die Substanz bereits im Jahr 2005 in die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Behandlung der akuten Herzinsuffizienz aufgenommen wurde, ist die Datenlage noch spärlich, aber vielversprechend. Als Add-on-Therapie können in den meisten Fällen unmittelbar positive Wirkungen wie die Senkung der Herzfrequenz sowie des Energieverbrauchs und auch reduzierter Katecholamineinsatz infolge der Optimierung der Hämodynamik nachgewiesen werden. Hinweise auf eine Reduktion der Mortalität werden vielfach in größer angelegten randomisierten Studien bei Patienten im kardiogenen Schock berichtet. Um eindeutigere Aussagen treffen zu können wären jedoch weitere Studien erforderlich. Bezüglich der Infusionsdauer besteht ebenso Unklarheit, wobei mögliche Wirkungen von Levosimendan bei einer 24h-Gabe rascher als bei einer 48h-Gabe einzutreten scheinen. Inwiefern eine frühzeitige Gabe einen Therapie-Benefit erbringt und ob eine repetitive Gabe bei rezidivierenden Linksherz-Dekompensationen angeraten werden kann, muss weiter diskutiert werden. Wir halten in jedem Fall die Durchführung kontrollierter Studien zur Frage eines erweiterten Einsatzgebietes, zur Therapie im kardiogenen Schock, perioperativ im Rahmen der Kinderkardiochirurgie und als Intervallgabe bei chronischer Herzinsuffizienz für erforderlich.

Der Einsatz von Levosimendan ($0,1 \mu\text{g/kg/min}$) ohne Bolusgabe ist sicher und führt zu einer Reduktion der eingesetzten Katecholamindosis und kann zu einer weiteren Stabilisierung der Hämodynamik (Herzindex, Herzfrequenz etc.) bei Patienten im kardiogenen Schock beitragen.

6 Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACVB	Aortocoronarer Venenbypass
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
AHA	American Heart Association
AHI	Akute Herzinsuffizienz
AMP	Adenosinmonophosphat
ATP	Adenosintriphosphat
BNP	Natriuretisches Peptid Typ B
Ca ²⁺	Kalzium
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CI	Cardiac Index
CK	Kreatinkinase
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-Reaktives Protein
CVVH	Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
ECLS	Extracorporeal Life Support System
ECMO	Extrakorporaler Membranoxygenator
EKG	Elektrokardiogramm
EMD	Elektromechanische Dissoziation
ESC	European Society of Cardiology
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HLP	Hyperlipoproteinämie
HTX	Herztransplantation
HZV	Herzzeitvolumen
i.v.	intravenös
IABP	Intraaortale Ballonpumpe

ITS	Intensivstation
K ⁺	Kalium
KHK	Koronare Herzerkrankung
KHS	Krankenhaus
LAD	Left anterior descending
LCA	Linke Koronararterie
LTCC	L-Typ-Calcium-Kanal
LVAD	Linksventrikuläres Unterstützungssystem
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MECC	Miniaturisierte Extrakorporale Zirkulation
MOV	Multiorganversagen
MW	Mittelwert
n	Anzahl
Na ⁺	Natrium
NO	Stickstoffmonoxid
NSTEMI	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
NYHA	New York Heart Association
OR-1896	Aktiver Metabolit von Levosimendan
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PCWP	Pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PDE	Phosphodiesterase
PICCO	Pulse Contour Cardiac Output
pK _a	Säurekonstante
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie,
PVR	Pulmonalvaskulärer Widerstand
PVRI	Pulmonalvaskulärer Widerstandsindex
RCA	Rechte Koronararterie
RCX	Ramus circumflexus
RIVA	Ramus interventrikularis anterior

RIVP	Ramus interventrikularis posterior
RR	Riva Rocci, Blutdruck
RRdiast.	Diastolischer Blutdruck
RRsyst	Systolischer Blutdruck
rT-PA	Recombinant tissue-type plasminogen activator
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVESV	Rechtsventrikuläres endsystolisches Volumen
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
STEMI	ST-Hebungs-Infarkt
S _v O ₂	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SVR	Systemvaskulärer Widerstand
SVRI	Systemvaskulärer Widerstandsindex
TNF α	Tumornekrosefaktor α
TPR	Total peripherer Widerstand
ZVD	Zentralvenöser Druck

7 Literaturverzeichnis

- [1] **Goldberg RJ, Ciampa J, Lessard D, Meyer TE, Spencer FA.** Long-term survival after heart failure: a contemporary population-based perspective. *Arch Intern Med.* 2007 Mar; 167(5): 490-496.
- [2] **Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K.** ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008 Oct; 29(19): 2388-2442.
- [3] **Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM.** Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med.* 1999 Jan; 159: 29-34.
- [4] **McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; Guidelines, ESC Committee for Practice, & Guidelines, E. C.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J.* 2012 Jul; 33(14): 1787-1847.
- [5] **Bristow M, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB.** Decreased Catecholamine Sensitivity and β -Adrenergic-Receptor Density in Failing Human Hearts. *N Engl J Med.* 1982 Jul; 307(4): 205-211.
- [6] **Schwinger RHG, Böhm M, Erdmann E.** Inotropic and lusitropic dysfunction in myocardium from patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J.* 1992 Jan; 123(1): 116-128.
- [7] **Schwinger RHG, Böhm M, Müller-Ehmsen J, Uhlmann R, Schmid U, Stäblein A, Überfuhr P, Kreuzer E, Reichart B, Eissner H-J, Erdmann E.** Effect of inotropic stimulation on the negative force-frequency-releationship in the failing human heart. *Circulation* 1993 Nov; 88(5 Pt 1): 2267-2276.

- [8] **Schwinger RHG, Böhm M, Koch A, Schmidt U, Morano I, Eissner HJ, Überfuhr P, Reichart B, Erdmann E.** The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. *Circ Res.* 1994 May; 74(5): 959-969.
- [9] **Schwinger RH, Böhm M, Schmidt U, Karczewski P, Bavendiek U, Flesch M, Krause EG, Erdmann E.** Unchanged protein levels of SERCA II and phospholamban but reduced Ca uptake and CaATPase activity of cardiac sarcoplasmic reticulum from dilated cardiomyopathy patients compared with patients with nonfailing hearts. *Circulation.* 1995 Dec; 92(11): 3220-3228.
- [10] **Bavendiek U, Brixius K, Münch G, Zobel C, Müller-Ehmsen J, Schwinger RH.** Effect of inotropic interventions on the force-frequency relation in the human heart. *Basic Res Cardiol.* 1998; 93(Suppl 1): 76-85.
- [11] **Hummel A, Empen K, Dörr M, Felix SB.** De novo acute heart failure and acute decompensated chronic heart failure. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Apr; 112(17): 298-310.
- [12] **Cotter G, Felker GM, Adams KF, Milo-Cotter O, O'Connor CM.** The pathophysiology of acute heart failure-is it all about fluid accumulation? *Am Heart J.* 2008 Jan; 155(1): 9-18.
- [13] **Vincent JL, De Backer D.** Circulatory shock. *N Engl J Med.* 2013 Oct; 369(18): 1726-1734.
- [14] **Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Boland J, Dzavik V, Sanborn TA, Godfrey E, White HD, Lim J, LeJemtel T.** Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction – etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Sep; 36(3 Suppl A): 1063-1070.
- [15] **Goldberg RJ, Samad NA, Yarzebski J, Gurwitz J, Bigelow C, Gore JM.** Temporal trends in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1999 Apr; 340(15): 1162-1168.
- [16] **Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, Buller CE, Jacobs AK, Slater JN, Col J, McKinlay SM, LeJemtel TH.** Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med.* 1999 Aug; 341(9): 625-634.

- [17] **Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, Every N, Sichrovsky T, Hochman JS; NRMI Investigators.** Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA*. 2005 Jul; 294(4): 448-454.
- [18] **Goldberg RJ, Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Yarzebski J.** Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation*. 2009 Mar; 119(9): 1211-1219.
- [19] **Killip T, Kimball JT.** Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967 Oct; 20(4): 457-464.
- [20] **Tsai TH, Chua S, Hussein H, Leu S, Wu CJ, Hang CL, Fang HY, Chung SY, Fu M, Chen HC, Chang LT, Yeh KH, Yip HK.** Outcomes of patients with Killip class III acute myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Crit Care Med*. 2011 Mar; 39(3): 436-442.
- [21] **Forrester JS, Diamond GA, Swan HJ.** Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1977 Feb; 39(2): 137-145.
- [22] **Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW.** Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003 May; 41(10): 1797-1804.
- [23] **Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J.** Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung*. 2002 Jul-Aug; 31(4): 262-270.
- [24] **The Criteria Committee of the New York Heart Association.** Functional capacity and objective assessment. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Little, Brown and Company; Boston, MA 1994; 253-255.
- [25] **McMurray JJ.** Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2010 Jan; 362(3): 228-236.
- [26] **Scrutinio D, Lagioia R, Ricci A, Clemente M, Boni L, Rizzon P.** Prediction of mortality in mild to moderately symptomatic patients with left ventricular dysfunction. The role of the New York Heart Association classification, cardiopulmonary exercise testing, two-dimensional echocardiography and holter monitoring. *Eur Heart J*. 1994 Aug; 15(8): 1089-1095.

- [27] **Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM.** National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA*. 2011 Oct; 306(15): 1669-1678.
- [28] **WRITING COMMITTEE MEMBERS. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.** 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2013 Oct; 128(16): e240-e327.
- [29] **De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL; SOAP II Investigators.** Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010 Mar; 362(9): 779–789.
- [30] **Petersen JW, Felker GM.** Inotropes in the management of acute heart failure. Review. *Crit Care Med*. 2008 Jan; 36(1 Suppl): 106-111.
- [31] **Hewing B, Stangl K.** Rational use of catecholamines and inotropes. Review. *Pneumologie*. 2007 Nov; 61(11): 700-708.
- [32] **Gauthier N, Anselm AH, Haddad H.** New therapies in acute decompensated heart failure. Review. *Curr Opin Cardiol*. 2008 Mar; 23(2): 134-140.
- [33] **Fuhrmann JT, Schmeisser A, Schulze MR, Wunderlich C, Schoen SP, Rauwolf T, Weinbrenner C, Strasser RH.** Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. 2008 Aug; 36(8): 2257-2266.
- [34] **Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghiade M.** Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomised controlled trial. *JAMA*. 2002 Mar; 287(12): 1541-1547.
- [35] **Delle-Karth G, Heinz G.** Levosimendan in Kardiologie und Intensivmedizin. *Wien Klin Wochenschr*. 2004 Jan; 116(1-2): 6-14.

- [36] **Scheidt S, Wilner G, Mueller H, Summers D, Lesch M, Wolff G, Krakauer J, Rubenfire M, Fleming P, Noon G, Oldham N, Killip T, Kantrowitz A.** Intra-aortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock. Report of a co-operative clinical trial. *N Engl J Med.* 1973 May; 288(19): 979-984.
- [37] **Dauerman HL, Goldberg RJ, White K, Gore JM, Sadiq I, Gurfinkel E, Budaj A, Lopez de Sa E, Lopez-Sendon J.** Revascularization, stenting, and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Am J Cardiol.* 2002 Oct; 90(8): 838-842.
- [38] **Zeymer U, Vogt A, Zahn R, Weber MA, Tebbe U, Gottwik M, Bonzel T, Senges J, Neuhaus KL.** Predictors of in-hospital mortality in 1333 patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock treated with primary percutaneous coronary intervention (PCI); Results of the primary PCI registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitende Kardiologische Krankenhausärzte (ALKK). *Eur Heart J.* 2004 Feb; 25(4): 322-328.
- [39] **Barron HV, Every NR, Parsons LS, Angeja B, Goldberg RJ, Gore JM, Chou TM.** The use of intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *Am Heart J.* 2001 Jun; 141(6): 933-939.
- [40] **Kantrowitz A, Tjonneland S, Freed PS, Phillips SJ, Butner AN, Sherman JL Jr.** Intraaortic balloon pumping. *JAMA.* 1968 Mar; 203(11): 988.
- [41] **Werdan K, Gielen S, Ebel H, Hochman JS.** Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J.* 2014 Jan; 35(3): 156-167.
- [42] **Krishna M, Zacharowski K.** Principles of intra-aortic balloon pump counterpulsation. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2009; 9(1): 24-28.
- [43] **Feindt P, Vetter H, Weyand M.** *Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung.* Darmstadt: Steinkoff-Verlag 2003.
- [44] **Kantrowitz A.** Experimental augmentation of coronary flow by retardation of the arterial pressure pulse. *Surgery.* 1953 Oct; 34(4): 678-687.

- [45] **Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Unverzagt S, Carter JM, Russ M, Schlitt A, Buerke U, Christoph A, Schmidt H, Winkler M, Thiery J, Werdan K, Buerke M.** Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2010 Jan; 38(1): 152-160.
- [46] **Geppert A.** Intraaortale Ballonpumpe (IABP) und Assist-Devices bei infarktbedingtem kardiogenen Schock: Leitlinienposition Journal für Kardiologie. *Austrian Journal of Cardiology.* 2011; 18(7-8): 264-269.
- [47] **Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL, Sloan MA, Smith SC Jr, Alpert JS, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Gibbons RJ, Gregoratos G, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Jacobs AK; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction).** ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction – executive summary. *Circulation.* 2004 Aug; 110(5): 588–636.
- [48] **Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG).** Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008 Dec; 29(23): 2909-2945.
- [49] **Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F, Gershlick AH, Giannuzzi P, Halvorsen S, Huber K, Juni P, Kastrati A, Knuuti J, Lenzen MJ, Mahaffey KW, Valgimigli M, van 't Hof A, Widimsky P, Zahger D.** ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2012 Oct; 33(20): 2569-2619.

- [50] **Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, de Waha A, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Lauer B, Böhm M, Ebelt H, Schneider S, Werdan K, Schuler G. Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators.** Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet*. 2013 Nov; 382(9905): 1638-1645.
- [51] **Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, Ferenc M, Olbrich HG, Hausleiter J, Richardt G, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, Eitel I, Hambrecht R, Fuhrmann J, Böhm M, Ebelt H, Schneider S, Schuler G, Werdan K; IABP-SHOCK II Trial Investigators.** Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*. 2012 Oct; 367(14): 1287-1296.
- [52] **Thiele H, Schuler G, Neumann FJ, Hausleiter J, Olbrich HG, Schwarz B, Hennersdorf M, Empen K, Fuernau G, Desch S, de Waha S, Eitel I, Hambrecht R, Böhm M, Kurowski V, Lauer B, Minden HH, Figulla HR, Braun-Dullaeus RC, Strasser RH, Rochor K, Maier SK, Möllmann H, Schneider S, Ebelt H, Werdan K, Zeymer U.** Intraaortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: design and rationale of the Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II) trial. *Am Heart J*. 2012 Jun; 163(6): 938-945.
- [53] **Ferrari M.** Die akute Herzinsuffizienz- Mechanische Kreislaufunterstützung. *Dtsch Med Wochenschr*. 2009 Jul; 134(28-29): 1474-1477.
- [54] **Meyns B, Dens J, Sergeant P, Herijgers P, Daenen W, Flameng W.** Initial experiences with the Impella device in patients with cardiogenic shock -Impella support for cardiogenic shock. *The Thoracic and Cardiovascular Surgeon*. 2003 Dec; 51(6): 312-317.
- [55] **Raess DH, Weber DM.** Impella 2.5. *J Cardiovasc Transl Res*. 2009 Jun; 2(2): 168-172.
- [56] **Kawashima D, Gojo S, Nishimura T, Itoda Y, Kitahori K, Motomura N, Morota T, Murakami A, Takamoto S, Kyo S, Ono M.** Left ventricular mechanical support with Impella provides more ventricular unloading in heart failure than extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2011 May-Jun; 57(3): 169-176.

- [57] **Manzo-Silberman S, Fichet J, Mathonnet A, Varenne O, Ricome S, Chaib A, Zuber B, Spaulding C, Cariou A.** Percutaneous left ventricular assistance in post cardiac arrest shock: comparison of intra aortic blood pump and IMPELLA Recover LP2.5. *Resuscitation*. 2013 May; 84(5): 609-615.
- [58] **Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, Fröhlich G, Bott-Flügel L, Byrne R, Dirschinger J, Kastrati A, Schömig A.** A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov; 52(19): 1584-1588.
- [59] **Meyns B, Stolinski J, Leunens V, Verbeken E, Flameng W.** Left ventricular support by catheter-mounted axial flow pump reduces infarct size. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Apr; 41(7): 1087-1095.
- [60] **Henriques JPS, Rummelink M, Baan J, Jr, van der Schaaf RJ, Vis MM, Koch KT, Scholten EW, de Mol BAJM, Tijssen JGP, Piek JJ, de Winter RJ.** Safety and feasibility of elective high-risk percutaneous coronary intervention procedures with left ventricular support of the Impella Recover LP 2.5. *Am J Cardiol*. 2006 Apr; 97(7): 990-992.
- [61] **Thiele H, Smalling RW, Schuler GC.** Percutaneous left ventricular assist devices in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2007 Sep; 28(17): 2057-2063.
- [62] **Vranckx P, Foley DP, de Feijter PJ, Vos J, Smits P, Serruys PW.** Clinical introduction of the Tandemheart, a percutaneous left ventricular assist device, for circulatory support during high-risk percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2003; 5(1): 35-39.
- [63] **Burkhoff D, Cohen H, Brunckhorst C, O'Neill WW.** A randomized multicenter clinical study to evaluate the safety and efficacy of the TandemHeart percutaneous ventricular assist device versus conventional therapy with intraaortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock. *Am Heart J*. 2006 Sep; 152(3): 469.e1-8.
- [64] **Thiele H, Sick P, Boudriot E, Diederich KW, Hambrecht R, Niebauer J, Schuler G.** Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J*. 2005 Jul; 26(13): 1276-1283.
- [65] **Lafç G, Budak AB, Yener AÜ, Cicek OF.** Use of extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Heart Lung Circ*. 2014 Jan; 23(1): 10-23.

- [66] **ECMO Centrum Karolinska.** Checkliste über die verschiedenen Kanülengrößen und deren Flußraten 2007.
- [67] **Beurtheret S, Mordant P, Paoletti X, Marijon E, Celermajer DS, Léger P, Pavie A, Combes A, Leprince P.** Emergency circulatory support in refractory cardiogenic shock patients in remote institutions: a pilot study (the cardiac-RESCUE program). *Eur Heart J.* 2013 Jan; 34(2): 112-120.
- [68] **Fuernau G, Thiele H.** Invasive circulation assist devices for intrahospital and interhospital transport. *Notfall Rettungsmed.* 2011; 14: 630-634.
- [69] **Philipp A, Arlt M, Amann M, Lunz D, Müller T, Hilker M, Graf B, Schmid C.** First experience with the ultra compact mobile extracorporeal membrane oxygenation system Cardiohelp in interhospital transport. *Interact CardioVasc Thorac Surg.* 2011 Jun; 12(6): 978-981.
- [70] **Sheu JJ, Tsai TH, Lee FY, Fang HY, Sun CK, Leu S, Yang CH, Chen SM, Hang CL, Hsieh YK, Chen CJ, Wu CJ, Yip HK.** Early extracorporeal membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2010 Sep; 38(9): 1810-1817.
- [71] **Cheng JM, den Uil CA, Hoeks SE, van der Ent M, Jewbali LSD, van Domburg RT, Serruys PW.** Percutaneous left ventricular assist devices vs. intra-aortic balloon pump counterpulsation for treatment of cardiogenic shock: a meta-analysis of controlled trials. *Eur Heart J.* 2009 Sep; 30(17): 2102-2108.
- [72] **Unverzagt S, Machemer MT, Solms A, Thiele H, Burkhoff D, Seyfarth M, de Waha A, Ohman EM, Buerke M, Haerting J, Werdan K, Prondzinsky R.** Intra-aortic balloon pump counterpulsation (IABP) for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul; (7).
- [73] **Herzig JW, Feile K, Ruegg JC.** Activating effects of AR-L 115 BS on the Ca²⁺-sensitive force, stiffness and unloaded shortening velocity (V_{max}) in isolated contractile structures from mammalian heart muscle. *Arzneimittelforschung.* 1981; 31(1a): 188-191.
- [74] **Toller WG, Stranz C.** Levosimendan, a new inotropic and vasodilator agent. *Anesthesiology.* 2006 Mar; 104(3): 556-569.

- [75] **Lehtonen L.** Levosimendan: a parenteral calcium-sensitising drug with additional vasodilatory properties. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001 May; 10(5): 955-970.
- [76] **Nieminen MS, Cleland JG, Eha J, Belenkov Y, Kivikko M, Pöder P, Sarapohja T.** Oral levosimendan in patients with severe chronic heart failure -The PERSIST study. *Eur J Heart Fail*. 2008 Dec; 10(12): 1246-1254.
- [77] **Sorsa T, Pollesello P, Permi P, Drakenberg T, Kilpeläinen I.** Interaction of levosimendan with cardiac troponin C in the presence of cardiac troponin I peptides. *J Mol Cell Cardiol*. 2003 Sep; 35(9): 1055-1061.
- [78] **Sorsa T, Pollesello P, Rosevear PR, Drakenberg T, Kilpeläinen I.** Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca²⁺-sensitization. *Eur J Pharmacol*. 2004 Feb; 486(1): 1-8.
- [79] **Endoh M.** Cardiac Ca²⁺ Signaling and Ca²⁺ Sensitizers. *Circ J*. 2008 Dec; 72(12): 1915-1925.
- [80] **Robertson IM, Sun YB, Li MX, Sykes BD.** A structural and functional perspective into the mechanism of Ca(2+)-sensitizers that target the cardiac troponin complex. *J Mol Cell Cardiol*. 2010 Dec; 49(6): 1031-1041.
- [81] **Brixius K, Reicke S, Schwinger RH.** Beneficial effects of the Ca(2+) sensitizer levosimendan in human myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Jan; 282(1): H131-137.
- [82] **Janssen PM, Datz N, Zeitz O, Hasenfuss G.** Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol*. 2000 Sep; 404(1-2): 191-199.
- [83] **Givertz MM, Andreou C, Conrad CH, Colucci WS.** Direct myocardial effects of levosimendan in humans with left ventricular dysfunction: alteration of force-frequency and relaxation-frequency relationships. *Circulation*. 2007 Mar; 115(10): 1218-1224.
- [84] **Jorgensen K, Bech-Hanssen O, Houltz E, Ricksten SE.** Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Circulation*. 2008 Feb; 117(8): 1075-1081.

- [85] **Gruhn N, Nielsen-Kudsk JE, Theilgaard S, Bang L, Olesen SP, Aldershvile J.** Coronary vasorelaxant effect of levosimendan, a new inodilator with calcium-sensitizing properties. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998 May; 31(5): 741-749.
- [86] **Erdei N, Papp Z, Pollesello P, Edes I, Bagi Z.** The levosimendan metabolite OR-1896 elicits vasodilation by activating the K(ATP) and BK(Ca) channels in rat isolated arterioles. *Br J Pharmacol.* 2006 Jul; 148(5): 696-702.
- [87] **Yokoshiki H, Katsube Y, Sunagawa M, Sperelakis N.** Levosimendan, a novel Ca²⁺ sensitizer, activates the glibenclamide-sensitive K⁺ channel in rat arterial myocytes. *Eur J Pharmacol.* 1997 Aug; 333(2-3): 249-259.
- [88] **De Witt BJ, Ibrahim IN, Bayer E, Fields AM, Richards TA, Banister RE, Kaye AD.** An analysis of responses to levosimendan in the pulmonary vascular bed of the cat. *Anesth Analg.* 2002 Jun; 94(6): 1427-1433.
- [89] **Papp JG, Pollesello P, Varró AF, Végh AS.** Effect of levosimendan and milrinone on regional myocardial ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2006 Jun; 11(2): 129-135.
- [90] **Pataricza J, Höhn J, Petri A, Balogh A, Papp JG.** Comparison of the vasorelaxing effect of cromakalim and the new inodilator, levosimendan, in human isolated portal vein. *J Pharm Pharmacol.* 2000 Feb; 52(2): 213-217.
- [91] **Kaheinen P, Pollesello P, Levijoki J, Haikala H.** Levosimendan increases diastolic coronary flow in isolated guinea-pig heart by opening ATP-sensitive potassium channels. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001 Apr; 37(4): 367-374.
- [92] **Pataricza J, Krassói I, Höhn J, Kun A, Papp JG.** Functional role of potassium channels in the vasodilating mechanism of levosimendan in porcine isolated coronary artery. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2003 Mar; 17(2): 115-121.
- [93] **Höhn J, Pataricza J, Petri A, Tóth GK, Balogh A, Varró A, Papp JG.** Levosimendan interacts with potassium channel blockers in human saphenous veins. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2004 Jun; 94(6): 271-273.

- [94] **Papp Z, Van Der Velden J, Borbély A, Edes I, Stienen GJ.** Effects of Ca^{2+} -sensitizers in permeabilized cardiac myocytes from donor and end-stage failing human hearts. *J Muscle Res Cell Motil.* 2004; 25(3): 219-224.
- [95] **Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Paraskevaidis I, Mebazaa A.** Levosimendan: From basic science to clinical practice. *Heart Fail Rev.* 2009 Dec; 14(4): 265-275.
- [96] **Tavares M, Andrade AC, Mebazaa A.** Levosimendan use in several scenarios of acute heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2008 Mar; 90(3): 211-215.
- [97] **Szilágyi S, Pollesello P, Levijoki J, Kaheinen P, Haikala H, Edes I, Papp Z.** The effects of levosimendan and OR-1896 on isolated hearts, myocyte-sized preparations and phosphodiesterase enzymes of the guinea pig. *Eur J Pharmacol.* 2004 Feb; 486(1): 67-74.
- [98] **Fischmeister R, Castro LR, Abi-Gerges A, Rochais F, Jurevicius J, Leroy J, Vandecasteele G.** Compartmentation of cyclic nucleotide signaling in the heart: the role of cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Circ Res.* 2006 Oct; 99(8): 816-828.
- [99] **Brixius K, Savvidou-Zaroti P, Mehlhorn U, Bloch W, Kranias EG, Schwinger RH.** Increased Ca^{2+} -sensitivity of myofibrillar tension in heart failure and its functional implication. *Basic Res Cardiol.* 2002; 97 (Suppl 1): 1111-1117.
- [100] **Hasenfuss G, Pieske B, Castell M, Kretschmann B, Maier LS, Just H.** Influence of the novel inotropic agent levosimendan on isometric tension and calcium cycling in failing human myocardium. *Circulation.* 1998 Nov; 98(20): 2141-2147.
- [101] **Antoniades C, Tousoulis D, Koumallos N, Marinou K, Stefanadis C.** Levosimendan: beyond its simple inotropic effect in heart failure. *Pharmacol Ther.* 2007 May; 114(2): 184-197.
- [102] **Rehberg S, Ertmer C, Van Aken H, Lange M, Bröking K, Morelli A, Westphal M.** Rolle von Levosimendan in der intensivmedizinischen Behandlung des myokardialen Pumpversagens. *Anaesthesist.* 2007 Jan; 56(1): 30-43.
- [103] **Antila S, Pesonen U, Lehtonen L, Tapanainen P, Nikkanen H, Vaahtera K, Scheinin H.** Pharmacokinetics of levosimendan and its active metabolite OR-1896 in rapid and slow acetylators. *Eur J Pharm Sci.* 2004 Nov; 23(3): 213-222.

- [104] **Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS.** Sustained hemodynamic effects of intravenous levosimendan. *Circulation*. 2003 Jan; 107(1): 81-86.
- [105] **Archan S, Toller W.** Levosimendan: Current status and future prospects. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008 Feb; 21(1): 78-84.
- [106] **Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M; SURVIVE Investigators.** Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007 May; 297(17): 1883-1891.
- [107] **Packer M.** REVIVE II: Multicenter placebo-controlled trial of levosimendan on clinical status in acutely decompensated heart failure. *Circulation*. 2005; 112: 3363.
- [108] **Damman K, Voors AA.** Levosimendan improves renal function in acute decompensated heart failure: cause and clinical application. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007 Dec; 21(6): 403-404.
- [109] **Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, Nyquist O, Remme WJ.** Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Nov; 36(6): 1903-1912.
- [110] **Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, Hutchins S, Leier CV, LeJemtel TH, Loh E, Nicklas J, Ogilby D, Singh BN, Smith W.** Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation*. 2000 Oct; 102(18): 2222-2227.
- [111] **Moiseyev VS, Pöder P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, Kobalava ZD, Lehtonen LA, Laine T, Nieminen MS, Lie KI; RUSSLAN Study Investigators.** Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur Heart J*. 2002 Sep; 23(18): 1422-1432.
- [112] **Nanas JN, Papazoglou PP, Terrovitis JV, Kanakakis J, Dalianis A, Tsolakis E, Tsagalou EP, Agrios N, Christodoulou K, Anastasiou-Nana MI.** Hemodynamic effects of levosimendan added to dobutamine in patients with decompensated advanced heart failure refractory to dobutamine alone. *Am J Cardiol*. 2004 Nov; 94(10): 1329-1332.

- [113] **Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen L; Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study.** Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet*. 2002 Jul; 360(9328): 196-202.
- [114] **Delle Karth G, Buberl A, Geppert A, Neunteufl T, Huelsmann M, Kopp C, Nikfardjam M, Berger R, Heinz G.** Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003 Nov; 47(10): 1251-1256.
- [115] **Garratt C, Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie B, Teerlink J, Young J.** Development of a comprehensive new endpoint for the evaluation of new treatments for acute decompensated heart failure: Results with levosimendan in the REVIVE 1 study. *Crit Care*. 2004; 8(Suppl 1): 89.
- [116] **Zairis MN, Apostolatos C, Anastasiadis P, Mytas D, Katsaris C, Kouris N et al.** The effect of a calcium sensitizer or an inotrope or none in chronic low output decompensated heart failure: results from the calcium sensitizer or inotrope or none in low output heart failure study (CASINO). *J Am Col Cardiol*. 2004; 43 (Suppl 1): A206-207.
- [117] **Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B, Cohen-Solal A.** Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Euro J Heart Fail*. 2009 Mar; 11(3): 304-311.
- [118] **Bocchi EA, Vilas-Boas F, Moreira Mda C, Barretto AC, Lage S, Albuquerque D, Baima J, Rassi S, Ribeiro JP; Investigators of BELIEF Study; Heart Failure Working Group of Brazilian Society of Cardiology.** Levosimendan in decompensated heart failure patients: efficacy in a Brazilian cohort. Results of the BELIEF study. *Arq Bras Cardiol*. 2008 Mar; 90(3): 182-190.
- [119] **Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D.** A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999 Mar; 130(6): 461-470.

- [120] **Hamilton WF, Moore JW, Kinsman JM, Spurling RG.** Studies on the circulation. IV Further analysis of the injection method, and of changes in hemodynamics under physiological and pathological conditions. *Am J Physiology*. 1932; 99: 534-551.
- [121] **De Luca L, Colucci WS, Nieminen MS, Massie BM, Gheorghiade M.** Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *Eur Heart J*. 2006 Aug; 27(16): 1908-1920.
- [122] **Zobel C, Reuter H, Schwinger RH.** Treatment of cardiogenic shock with Ca²⁺sensitizer levosimendan. *Med Klin*. 2004 Dec; 99(12): 742-746.
- [123] **Benlolo S, Lefoll C, Katchatouryan V, Payen D, Mebazaa A.** Successful use of levosimendan in a patient with peripartum cardiomyopathy. *Anaesth Analg*. 2004 Mar; 98(3): 822-824.
- [124] **García-González MJ, Domínguez-Rodríguez A, Ferrer-Hita JJ.** Utility of levosimendan, a new calcium sensitizing agent, in the treatment of cardiogenic shock due to myocardial stunning in patients with ST-elevation myocardial infarction: a series of cases. *J Clin Pharmacol*. 2005 Jun; 45(6): 704-708.
- [125] **Christoph A, Prondzinsky R, Russ M, Janusch M, Schlitt A, Lemm H, Reith S, Werdan K, Buerke M.** Early and sustained haemodynamic improvement with levosimendan compared to intraaortic balloon counterpulsation (IABP) in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Acute Card Care*. 2008; 10(1): 49-57.
- [126] **Samimi-Fard S, Garcia-Gonzalez M J, Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P.** Effects of levosimendan versus dobutamine on long-term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty. *Int J Cardiol*. 2008 Jul; 127(2): 284-287.
- [127] **Berry WT, Hewson RW, Langrish CJ, McKenzie CA, Barrett NA.** Levosimendan: a retrospective single-center case series. *J Crit Care*. 2013 Dec; 28(6): 1075-1078.
- [128] **Menon V, White H, LeJemtel T, Webb JG, Sleeper LA, Hochman JS.** The clinical profile of patients with suspected cardiogenic shock due to predominant left ventricular failure: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*. 2000 Sep; 36(3 Suppl A): 1071-1076.

- [129] **Sanborn TA, Sleeper LA, Webb JG, French JK, Bergman G, Parikh M, Wong SC, Boland J, Pfisterer M, Slater JN, Sharma S, Hochman JS; SHOCK Investigators.** Correlates of one-year survival in patients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: angiographic findings from the SHOCK trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Oct; 42(8): 1373-1379.
- [130] **Schwab T, Schmid B, Richter S, Bode C, Busch HJ.** The PAPIKAS trial: a comparative clinical trial of pulmonary catheter versus the PiCCO device during therapy of patients with acute heart failure and cardiogenic shock. *Crit Care.* 2010; 14(Suppl 1): 98.
- [131] **Buerke M, Russ M, Prondzinsky R, Werdan K** Infarktbedingter kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie. *Intensivmed.* 2009; 46: 132-145.
- [132] **Sibbald WJ, Keenan SP.** Show me the evidence: a critical appraisal of the Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference and other mustngs on how critical care practitioners need to improve the way we conduct business. *Crit Care.* 1997 Dec; 25(12): 2060-2063.
- [133] **Mueller HS, Chatterjee K, Davis KB, Fifer MA, Franklin C, Greenberg MA, Labovitz AJ, Shah PK, Tuman KJ, Weil MH, Weintraub WS. ACC expert consensus document.** Present use of bedside right heart catheterization in patients with cardiac disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Sep; 32(3): 840-864.
- [134] **Scholz KH, Hilgers R, Ahlersmann D, Duwald H, Nitsche R, von Knobelsdorff G, Volger B, Möller K, Keating FK.** Contact-to-balloon time and door-to-balloon time after initiation of a formalized data feedback in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008 Jan; 101(1): 46-52.
- [135] **Blankenship JC, Scott TD, Skelding KA, Haldis TA, Tompkins-Weber K, Sledgen MY, Donegan MA, Buckley JW, Sartorius JA, Hodgson JM, Berger PB.** Door-to-balloon times under 90 min can be routinely achieved for patients transferred for ST-Segment elevation myocardial infarction percutaneous coronary intervention in a rural setting. *J Am Coll Cardiol.* 2011 Jan; 57(3): 272-279.
- [136] **Hochman JS, Sleeper LA, White HD, Dzavik V, Wong SC, Menon V, Webb JG, Steingart R, Picard MH, Menegus MA, Boland J, Sanborn T, Buller CE, Modur S, Forman R, Desvigne-Nickens P, Jacobs AK, Slater JN, LeJemtel TH; SHOCK Investigators.** Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. One-year survival following early revascularization for cardiogenic shock. *JAMA.* 2001 Jan; 285(1): 190-192.

- [137] **Fries M, Weil MH, Chang YT, Castillo C, Tang W.** Microcirculation during cardiac arrest and resuscitation. *Crit Care Med.* 2006 Dec; 34(12 Suppl): 454-457.
- [138] **Jung C, Rödiger C, Fritzenwanger M, Schumm J, Lauten A, Figulla HR, Ferrari M.** Acute microflow changes after stop and restart of intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol.* 2009 Aug; 98(8): 469-475.
- [139] **Follath F.** Newer treatments for decompensated heart failure: focus on levosimendan. *Drug Des Devel Ther.* 2009 Sept; 3: 73-78.
- [140] **De Hert SG, Lørsomradee S, Cromheecke S, Van der Linden PJ.** The Effects of Levosimendan in Cardiac Surgery Patients with Poor Left Ventricular Function. *Anesth Analg.* 2007 Apr; 104(4): 766-773.
- [141] **Järvelä K, Maaranen P, Sisto T, Ruokonen E.** Levosimendan in Aortic Valve Surgery: Cardiac Performance and Recovery. *J Cardiothorac and Vasc Anesth.* 2008 Oct; 22(5): 693-698.
- [142] **Geppert A, Steiner A, Zorn G, Delle-Karth G, Koreny M, Haumer M, Siostrzonek P, Huber K, Heinz G.** Multiple organ failure in patients with cardiogenic shock is associated with high plasma levels of interleukin-6. *Crit Care Med.* 2002 Sept; 30(9): 1987-1994.
- [143] **Hochmann JS.** Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: expanding the paradigm. *Circulation.* 2003 Jun; 107(24): 2998-3002.
- [144] **Thérout P, Armstrong PW, Mahaffey KW, Hochman JS, Malloy KJ, Rollins S, Nicolau JC, Lavoie J, Luong TM, Burchenal J, Granger CB.** Prognostic significance of blood markers of inflammation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty and effects of pexelizumab, a C5 inhibitor: a substudy of the COMMA trial. *Eur Heart J.* 2005 Oct; 26(19): 1964-1970.
- [145] **Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC.** Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet.* 2000 Mar; 355(9206): 773-778 .
- [146] **Babarro EG, Acuna JG, Lago AL, Villanueva JF, De Lange S, Feijoo MG, Juanatey JG.** Influence of first glycemia determination in acute coronary syndrome: long-term prognosis. *Crit Care.* 2008; 12(Suppl 2): 149.

- [147] **Martys T, Martys R, Stefenelli T.** Repetitive Gabe von Levosimendan in verschiedenen Dosierungen bei schwerer chronischer Herzinsuffizienz. *Austr J Cardiol.* 2006; 13(7-8): 280-282.
- [148] **Lilleberg J, Laine M, Palkama T, Kivikko M, Pohjanjousi P, Kupari M.** Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007 Jan; 9(1): 75-82.
- [149] **Russ MA, Prondzinsky R, Christoph A, Schlitt A, Buerke U, Söffker G, Lemm H, Swyter M, Wegener N, Winkler M, Carter JM, Reith S, Werdan K, Buerke M.** Hemodynamic improvement following levosimendan treatment in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2007 Dec; 35(12): 2732-2739.
- [150] **Omerovic E, Råmunddal T, Albertsson P, Holmberg M, Hallgren P, Boren J, Grip L, Matejka G.** Levosimendan neither improves nor worsens mortality in patients with cardiogenic shock due to ST-elevation myocardial infarction. *Vasc Health Risk Manag.* 2010 Sep; 6: 657-663.
- [151] **Greif M, Zwermann L, Reithmann C, Weis M.** Levosimendan as rescue therapy in severe cardiogenic shock after ST-elevation myocardial infarction. *Acute Card Care.* 2008; 10(3): 185-190.
- [152] **Parissis JT, Adamopoulos S, Farmakis D, Filippatos G, Paraskevaidis I, Panou F, Iliodromitis E, Kremastinos DT.** Effects of serial levosimendan infusions on left ventricular performance and plasma biomarkers of myocardial injury and neurohumoral and immune activation in patients with advanced heart failure. *Heart.* 2006 Dec; 92(12): 1768-1772.
- [153] **Parissis JT, Papadopoulos C, Nikolaou M, Bistola V, Farmakis D, Paraskevaidis I, Filippatos G, Kremastinos D.** Effects of levosimendan on quality of life and emotional stress in advanced heart failure patients. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007 Aug; 21(4): 263-268.
- [154] **Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, Winter A, Ebner C, Karavidas A, Sihorsch K, Avgeropoulou E, Weber T, Dimopoulos L, Ulmer H, Poelzl G.** Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail.* 2014 Aug; 16(8): 898-906.

- [155] **Nieminen MS, Dickstein K, Fonseca, Serrano JM, Parissis J, Fedele F, Wikström G, Agostoni P, Atar S, Baholli L, Brito D, Colet JC, Édes I, Gómez Mesa JE, Gorjup V, Garza EH, González Juanatey JR, Karanovic N, Karavidas A, Katsytadze I, Kivikko M, Matskeplishvili S, Merkely B, Morandi F, Novoa A, Oliva F, Ostadal P, Pereira-Barretto A, Pollesello P, Rudiger A, Schwinger RH, Wieser M, Yavelov I, Zymliński R.** The patient perspective: Quality of life in advanced heart failure with frequent hospitalisations. *Int J Cardiol.* 2015 Jul; 191: 256-264.

8 Vorabveröffentlichung

Herbsttagung und Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie
08.10.2010 in Nürnberg (Posterbeitrag):

**Use of Levosimendan in patients with acute heart failure syndromes as
„add on“-therapy**

S. Prem, R. H. G. Schwinger

10 Danksagung

Am Ende meiner Dissertation ist es mir ein großes Anliegen, den Menschen zu danken, die mich auf dem Weg zu einem erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater, Professor Dr. med. Robert Schwinger, für die Vergabe des Themas, die sehr gute Betreuung meiner Arbeit, die konstruktiven Diskussionen, für das entgegengebrachte Vertrauen und die Motivation sowie die Begeisterung am wissenschaftlichen Arbeiten, die er in mir geweckt und stets gefördert hat. Mit seinem enormen Fachwissen und seiner Begeisterung für die Innere Medizin, speziell die Kardiologie, entfachte und verstärkte er auch mein eigenes Interesse und die Freude an diesem Fachgebiet.

Nicht zuletzt danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern für ihr Vertrauen, den Glauben an mich, ihre jahrelange großartige Unterstützung und ihre stetige Motivation bis zum lang ersehnten Tag des Abschlusses dieser Arbeit. Ohne Euch hätte ich das alles nie geschafft! Ihr seid großartig! Aus diesem Grund ist diese Arbeit Euch gewidmet.

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer Hilfsmittel angefertigt habe; die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe des Literaturzitats gekennzeichnet.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe eines Promotionsberaters oder anderer Personen in Anspruch genommen. Niemand hat von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Weiden, den

Susanne Prem

